

21

POWERED BY **Dialog****Thioalkyl subst. fluorene and phenanthrene derivs. - useful for lowering cholesterol and triglyceride levels****Patent Assignee:** THOMAE GMBH KARL**Inventors:** NARR B; NICKL J; ROCH J**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 2812542	A	19791004				197941	B

Priority Applications (Number Kind Date): DE 2812542 A (19780322)**Abstract:**

DE 2812542 A

Fluorene and phenanthrene derivs. of formula (I), their optical antipodes, diastereoisomers and physiologically acceptable salts when B contains COOH are new. In (I) R1 is H, halo, OH (opt. subst. by lower alkanoyl), lower alkyl or alkoxy, R2 and R3 = H, phenyl or lower alkyl. n = 0, 1 or 2. A is carbonyl, CH2OH (opt. subst. on the O by lower alkyl or alkanoyl), or opt. unsatd. linear 1-2C alkylene opt. subst. by 1 or 2 lower alkyl. B is 3-7C hydroxycycloalkyl or -DR4. D is linear 1-5C alkylene opt. subst. by 1 or 2 lower alkyl and/or OH. R4 is H, CH2OH (opt. subst. as CHOH above), OH, CH=NOH, HCO, CN, COOH, carbophenoxy or carbobenzyloxy, CH3 subst. by 2 lower alkoxy, carbalkoxy, carboxycycloalkoxy or carbalkenyloxy opt. subst. by lower alkoxy (here alkyl portions have 1-6C, cycloalkyl 3-6C and alkenyl 2-6C), CONR5R6 or the gp. -CON(Cy)-CONHCY. Cy is cyclohexyl.

R5 and R6 are H or lower alkyl (opt. subst. by lower alkoxy), or together they complete pyrrolidino, piperidino, morpholino, thiomorpholino, 1-oxidothiomorpholine or 1,1-dioxidothiomorpholino).

(I) reduce cholesterol and triglyceride levels and are given in conventional formulations ar 10-300, esp. 15-90 mg. per day. The cpd. 1-(2-fluorenyl)ethylmercapto acetamide has oral LD50 in mice >6 g/kg.

Derwent World Patents Index

© 2005 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 2274510

BEST AVAILABLE COPY

51

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl. 2:

C 07 C 149/00

C 07 C 147/14

C 07 C 147/00

C 07 C 148/00

A 61 K 31/255

DE 28 12 542 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 12 542

21

Aktenzeichen:

P 28 12 542.0

22

Anmeldetag:

22. 3. 78

43

Offenlegungstag:

4. 10. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Neue schwefelhaltige Fluorenyl-und Phenanthryl-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

71

Anmelder:

Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach

72

Erfinder:

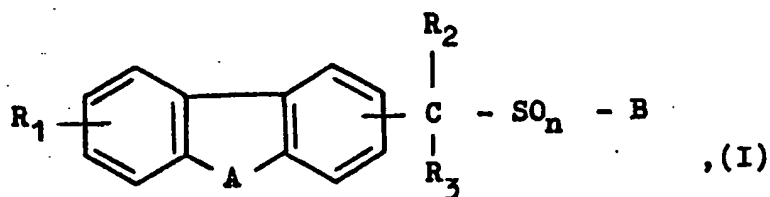
Narr, Berthold, Dipl.-Chem. Dr.; Nickl, Josef, Dipl.-Chem. Dr.;
Roch, Josef, Dipl.-Chem. Dr.; Müller, Erich, Dipl.-Chem. Dr.;
Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr.; Leitold, Matyas, Dr.; 7950 Biberach

DE 28 12 542 A 1

2812542

P a t e n t a n s p r ü c h e
=====

1. Neue schwefelhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkanoylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe,

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenyl- oder niedere Alkylgruppen,

n die Zahl 0, 1 oder 2,

A die Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkylgruppe oder niedere Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylengruppe oder eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, welche durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituiert sein kann, und

B eine Hydroxycycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

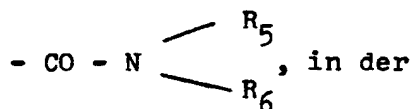
- D - R_4 ,

909840/0126

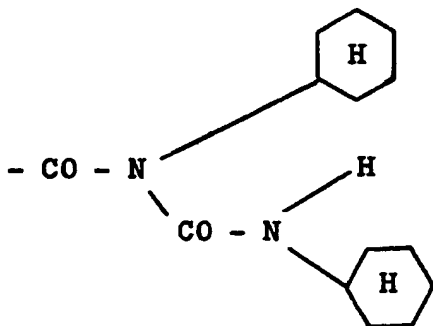
ORIGINAL INSPECTED

wobei D eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei niedrigere Alkylgruppen und/oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine niedrigere Alkyl- oder Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylgruppe, die Hydroxy-, Hydroxy-iminomethylen-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbphenoxy- oder Carbbenzoyloxygruppe, eine durch zwei niedrigere Alkoxygruppen substituierte Methylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedrigere Alkoxygruppe substituierte Carbalkoxy-, Carb-cycloalkoxy- oder Carb-alkenyl-oxygruppe, wobei der Alkylteil 1-6 Kohlenstoffatome, der Cycloalkylteil 3-6 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2-6 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Carbamidgruppe der Formel



R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedrigere Alkylgruppen, welche durch eine niedrigere Alkoxygruppe substituiert sein können, oder zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidthiomorpholino- oder 1,1-Dioxidthiomorpholinogruppe bedeuten, oder die Carbamidgruppe der Formel



darstellen, bedeuten, deren optisch aktive Antipoden, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Basen, falls der Rest B eine Carboxylgruppe enthält.

2. Neue schwefelhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine gegebenenfalls durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenyl- oder Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

n die Zahl 0, 1 oder 2,

A die Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylengruppe oder eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, welche durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und

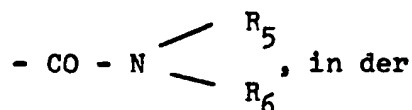
B eine Hydroxycycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

- D - R_4 bedeuten, wobei

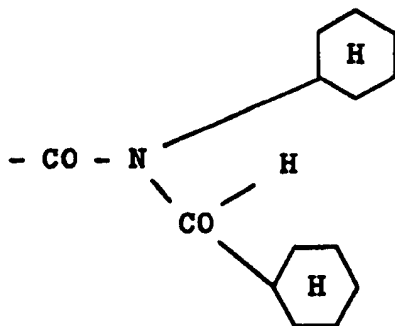
D eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylgruppe, die Hydroxy-, Hydroxy-imino-

methylen-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbphenoxy- oder Carbbenzyloxygruppe, eine durch zwei Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Carbalkoxy-, Carb cycloalkoxy- oder Carbalkenyl oxygruppe, wobei der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, der Cycloalkylteil 3 bis 6 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Carbamidgruppe der Formel



R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder 1,1-Dioxidothiomorpholino- gruppe darstellen, oder die Carbamidgruppe der Formel



darstellt, deren optisch aktive Antipoden, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Basen, falls der Rest B eine Carboxylgruppe enthält.

3. Neue schwefelhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Methylengruppe, die Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Vinylen- oder Äthylengruppe,

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder die Phenylgruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

B einen Rest der Formel

- D - R_4 bedeuten, wobei

D die Methylen-, Äthylen- oder Äthylidengruppe und

R_4 ein Wasserstoffatom, die Hydroxy-, Hydroxymethyl- oder Carboxylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituierte Carbalkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei der Alkylteil durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, die Carbcyclohexyloxy-, Carballyloxy-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Thiomorpholinocarbonylgruppe darstellen, deren optisch aktive Antipoden, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Basen, falls der Rest R_4 die Carboxylgruppe darstellt.

4. Neue schwefelhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A die Methylengruppe,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 ein Wasserstoffatom,

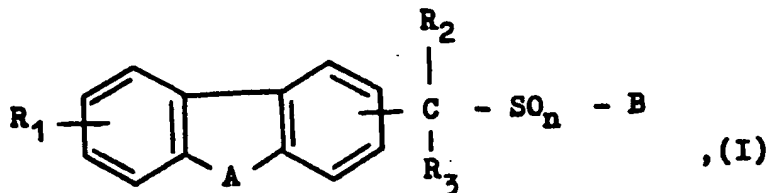
R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
 n die Zahl 0 oder 1 und
 B einen Rest der Formel

- $D - R_4$ bedeuten, wobei

D die Methylengruppe und

R_4 die Hydroxymethyl- oder Carboxylgruppe, eine Carbalkoxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Aminocarbonylgruppe darstellen, deren optisch aktive Antipoden, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Basen, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt.

5. $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäureamid und dessen optisch aktive Antipoden.
6. $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-propylsulfinyl $\overline{7}$ -essigsäureamid, dessen Diastereomeren und optisch aktive Antipoden.
7. $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäure, dessen optisch aktive Antipoden, dessen Diastereomeren, dessen Säureadditionssalze und deren Methylester.
8. $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäureamid, dessen optisch aktive Antipoden und dessen Diastereomeren.
9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der obigen allgemeinen Formel I neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.
10. Verfahren zur Herstellung von neuen schwefelhaltigen Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

- R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkanoylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe,
 R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenyl- oder niedere Alkylgruppen,
 n die Zahl 0, 1 oder 2,
 A die Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkylgruppe oder niedere Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylengruppe oder eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, welche durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituiert sein kann und
 B eine Hydroxycycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

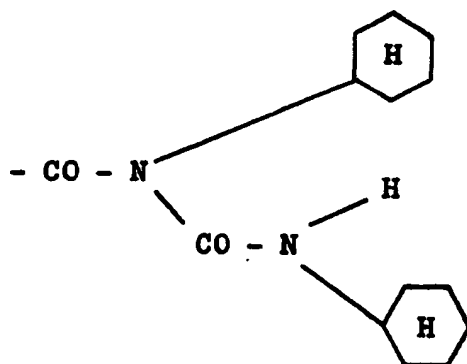
- D - R_4 bedeuten, wobei

- D eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen und/oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, und
 R_4 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkyl- oder Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylgruppe, die Hydroxy-, Hydroxy-iminomethylen-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbphenoxy- oder Carbbenzyl-oxymethylgruppe, eine durch zwei niedere Alkoxygruppen substituierte Methylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkoxygruppe substituierte Carbalkoxy-, Carb-cycloalkoxy- oder

Carbalkenyloxygruppe, wobei der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, der Cycloalkylteil 3 bis 6 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Carbamidgruppe der Formel

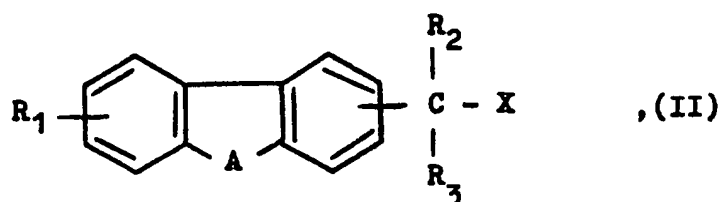


R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylgruppen, welche durch eine niedere Alkoxygruppe substituiert sein können, oder zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidthiomorpholino- oder 1,1-Dioxidthiomorpholinogruppe bedeuten, oder die Carbamidgruppe der Formel



darstellen, sowie von deren optisch aktiven Antipoden, deren Diastereomeren und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen und organischen Basen, falls der Rest B eine Carboxylgruppe enthält, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

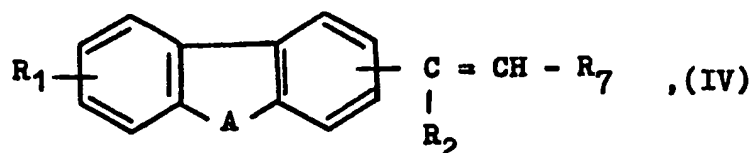
A und R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B wie eingangs definiert ist und einer der Reste X oder Y in den Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III die Mercaptogruppe und der andere der Reste X oder Y eine nukleophil austauschbare Gruppe wie die Hydroxylgruppe, ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Acyloxygruppe wie die Acetoxy- oder Benzoyloxygruppe, eine Sulfinyloxy- oder Sulfonyloxygruppe wie die Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und der Phenylgruppe wie eingangs definiert ist und n die Zahl 0 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

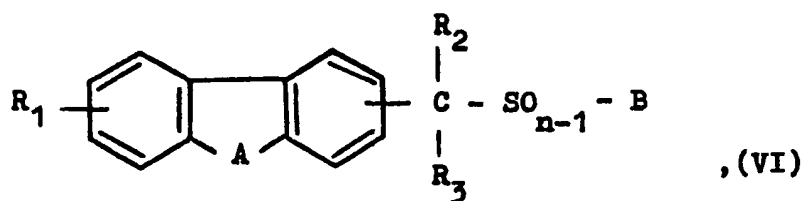
A, R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind und
 R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 oder
 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Mercaptan der
 allgemeinen Formel



in der

B wie eingangs definiert ist, umgesetzt wird oder

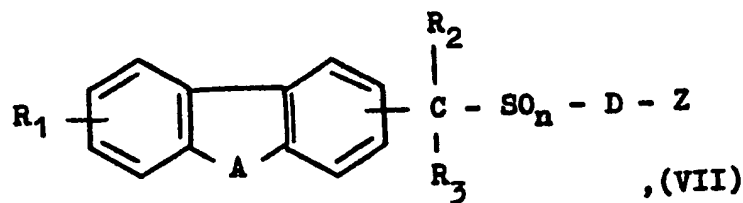
- c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
 I, in der R_4 keine Formylgruppe und n die Zahl 1 oder 2
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R_1 bis R_3 , n und B wie eingangs definiert sind, oder
 auch dessen Salz, falls B eine Carboxylgruppe enthält,
 oxydiert wird oder

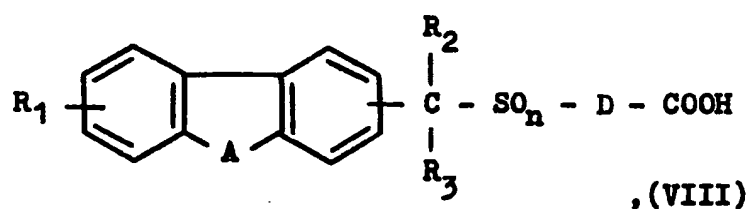
- d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
 I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt, eine Verbin-
 dung der allgemeinen Formel



in der

A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind und Z eine funktionelle Gruppe der Carboxylgruppe darstellt, hydrolysiert wird oder

- e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eines der eingangs erwähnten Carbonsäure-derivate darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



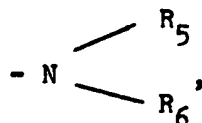
in der

A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind, oder deren funktionellen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



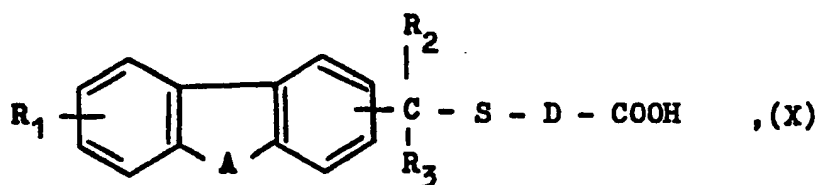
in der

R_8 die Phenoxy- oder Benzyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkoxygruppe substituierte niedere Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyloxygruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



wobei R_5 und R_6 wie eingangs definiert sind, darstellt, oder auch mit deren funktionellen Derivaten, falls eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII eingesetzt wird, umgesetzt wird oder

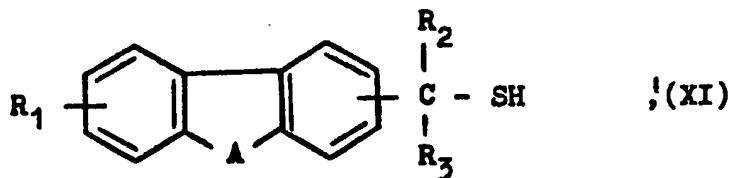
- f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Hydroxymethylgruppe, n die Zahl 0 und A keine Carbonylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind, oder deren Ester, Säurehalogenide oder Säureanhydride reduziert wird oder

- g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R_1 , R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind, mit einem Alken der allgemeinen Formel



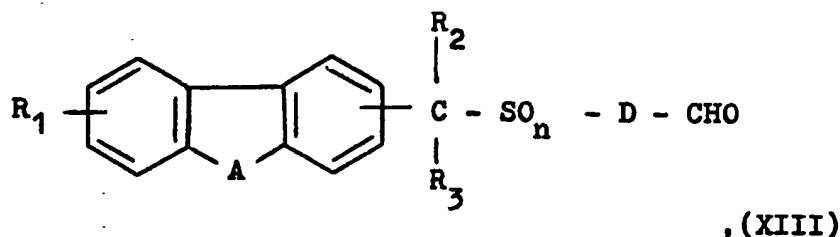
in der

B' eine Hydroxycycloalkengruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

- D' - R₄ bedeutet,

wobei D' eine geradkettige ungesättigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen und/oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, darstellt und R₄ wie eingangs definiert ist, umgesetzt wird oder

- h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₄ die Carboxylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, D, R₁ bis R₃ und n wie eingangs definiert sind, oxidiert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Methylengruppe darstellt, mittels Oxidation in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Carbonylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Carbonylgruppe darstellt, mittels Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid in eine ent-

sprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Hydroxymethylengruppen darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 die Hydroxylgruppe und/oder B eine oder zwei Hydroxylgruppen enthält und/oder A die Hydroxymethylengruppe darstellt, mittels Alkylierung und/oder Acylierung in die entsprechende Alkoxy- und/oder Alkanoyloxyverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch zwei niedere Alkoxygruppen substituierte Methylengruppe darstellt, gegebenenfalls nach Überführung in das entsprechende Oxim mittels Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Formaldehyd in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Formylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Formylgruppe darstellt, mit Hydroxylamin in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Hydroxy-iminomethylengruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Cyangruppe oder eine Alkoxy-carbiminogruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt, übergeführt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt und/oder die Reste R_2 und R_3 voneinander verschieden sind und/oder der Rest B ein optisch aktives Zentrum enthält, in ihre optisch aktiven Antipoden und/oder in ihre Diastereomeren aufgetrennt wird und/oder eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Carboxylgruppe enthält, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen übergeführt wird.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäß Anspruch 10a und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt wird.
13. Verfahren gemäß Anspruch 10a, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C , durchgeführt wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 10b und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines sauren Katalysators durchgeführt wird.
15. Verfahren gemäß Anspruch 10b, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 25 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C , durchgeführt wird.
16. Verfahren gemäß Anspruch 10c und 11, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt, die Oxidation mit einem Äquivalent des betreffenden Oxidationsmittels durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß Anspruch 10c und 11, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 2 darstellt, die Oxidation mit einem Äquivalent des betreffenden Oxidationsmittels, falls in einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel VI n die Zahl 1 darstellt, bzw. mit 2 Äquivalenten des betreffenden Oxidationsmittels, falls in einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel VI n die Zahl 0 darstellt, durchgeführt wird.

18. Verfahren gemäß Anspruch 10c, 11, 16 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxidation bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C , durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß Anspruch 10d und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder Base in einem wässrigen Lösungsmittel durchgeführt wird.
20. Verfahren gemäß Anspruch 10d, 11 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrolyse bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
21. Verfahren gemäß Anspruch 10e und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels und/oder in Gegenwart eines Protonenkatalysators und/oder Diazoderivates durchgeführt wird.
22. Verfahren gemäß Anspruch 10e, 11 und 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , durchgeführt wird.
23. Verfahren gemäß Anspruch 10f und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Aluminiumchlorid oder Titan-tetrachlorid durchgeführt wird.
24. Verfahren gemäß Anspruch 10f, 11 und 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.

25. Verfahren gemäß Anspruch 10g und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines sauren Katalysators durchgeführt wird.
26. Verfahren gemäß Anspruch 10g, 11 und 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 25 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt wird.
27. Verfahren gemäß Anspruch 10h und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxidation mit einem Peroxid oder mit frisch gefälltem Silberoxid durchgeführt wird.
28. Verfahren gemäß Anspruch 10h, 11 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.

6
130

2812542

NACHGEFOLGT

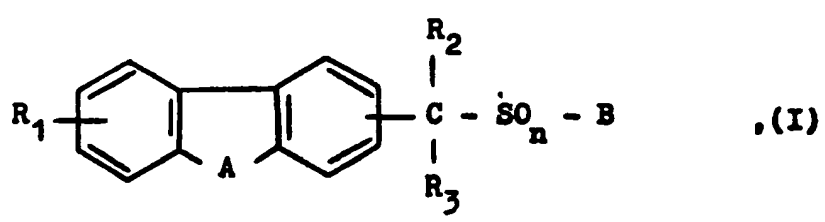
Dr. Karl Thomae GmbH
Case 5/701 A
Dr. Fl./Kp.

- 18.

DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS
=====

Neue schwefelhaltige Fluorenyl- und Phenanthryl-Derivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen ent-
haltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue schwefelhaltige
Fluorenyl- und Phenanthryl-Derivate der allgemeinen Formel



deren optisch aktive Antipoden, deren Diastereomere und deren
physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen
und organischen Basen, falls der Rest B eine Carboxylgruppe ent-
hält, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen,
insbesondere cholesterin- und triglyceridsenkende Wirkungen, sowie
Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine gegebenenfalls durch
eine niedere Alkanoylgruppe substituierte Hydroxygruppe, eine
niedere Alkyl- oder Alkoxygruppe,

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenyl- oder niedere Alkylgruppen,

n die Zahl 0, 1 oder 2,

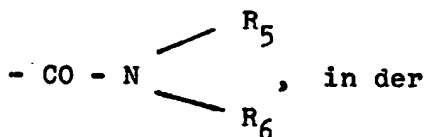
A die Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkylgruppe oder niedere Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylengruppe oder eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, welche durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen substituiert sein kann, und

B eine Hydroxycycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

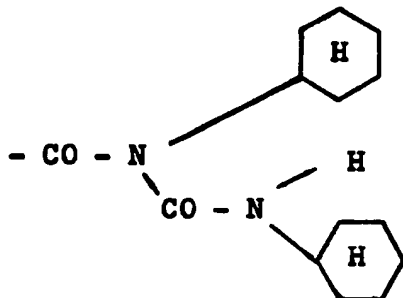


wobei D eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen und/oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkyl- oder Alkanoylgruppe am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylgruppe, die Hydroxy-, Hydroxy-iminomethylen-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbphenoxy- oder Carbbenzyloxygruppe, eine durch zwei niedere Alkoxygruppen substituierte Methylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedere Alkoxygruppe substituierte Carbalkoxy-, Carbocycloalkoxy- oder Carbalkenylloxygruppe, wobei der Alkylteil 1-6 Kohlenstoffatome, der Cycloalkylteil 3-6 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2-6 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Carbamidgruppe der Formel



R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylgruppen, welche durch eine niedere Alkoxygruppe substituiert sein können, oder zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidthiomorpholino- oder 1,1-Dioxidthiomorpholinogruppe bedeuten, oder die Carbamidgruppe der Formel



darstellen.

Unter dem bei der Definition der Reste A , D , R_4 , R_5 und R_6 verwendeten Ausdruck "niedere Alkylgruppe" ist insbesondere eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem bei der Definition der Reste R_1 , R_2 und R_3 verwendeten Ausdruck "niedere Alkylgruppe" insbesondere eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter dem bei der Definition des Restes R_1 verwendeten Ausdruck "niedere Alkoxygruppe" insbesondere eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, unter dem bei der Definition der Reste R_4 , R_5 und R_6 erwähnten Ausdruck "niedere Alkoxygruppe" insbesondere eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem bei der Definition der Reste A , R_1 und R_4 erwähnten Ausdruck "niedere Alkanoylgruppe" insbesondere eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem bei der Definition des Restes R_1 erwähnten Ausdruck "Halogenatom" insbesondere ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom zu verstehen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit vor allem diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Hydroxylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenyl- oder Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

n die Zahl 0, 1 oder 2,

A die Carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylengruppe oder eine geradkettige gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, welche durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und

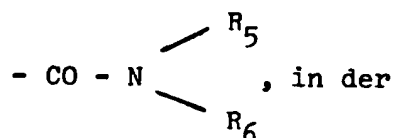
B eine Hydroxycycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

- D - R_4 bedeuten, wobei

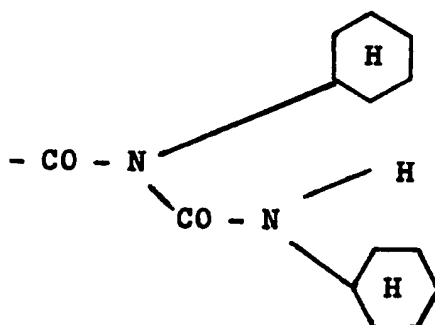
D eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, und

R_4 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen am Sauerstoffatom substituierte Hydroxymethylgruppe, die Hydroxy-, Hydroxy-imino-methylen-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbphenoxy- oder Carbbenzyloxygruppe, eine durch zwei Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

substituierte Methylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Carbalkoxy-, Carbocycloalkoxy- oder Carbalkenyloxygruppe, wobei der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, der Cycloalkylteil 3 bis 6 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann, eine Carbamidgruppe der Formel



R_5 und R_6 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder zusammen mit dem Stickstoffatom die Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, 1-Oxidothiomorpholino- oder 1,1-Dioxidthiomorpholinogruppe darstellen, oder die Carbamidgruppe der Formel



darstellt.

Für die bei der Definition der Reste erwähnten Bedeutungen kommt somit für den Rest A die Bedeutung der Hydroxymethylen-, Methoxymethylen-, Äthoxymethylen-, Propoxymethylen-, Acetoxymethylen-, Propionyloxymethylen-, Carbonyl-, Methylen-, Methylmethylen-, Äthylmethylen-, n-Propylmethylen, Dimethylmethylen-, Diäthylmethylen-, Methyl-äthyl-methylen-, Methyl-isopropyl-methylen-,

Äthylen-, Methyl-äthylen-, n-Propyl-äthylen-, 1,2-Dimethyl-äthylen-, 1-Methyl-2-äthyl-äthylen-, Vinylen-, Methyl-vinylen-, Äthyl-vinylen-, 1,2-Dimethyl-vinylen-, 1,2-Diäthyl-vinylen- oder 1-Methyl-2-äthyl-vinylengruppe,

für R_1 die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatoms, die der Hydroxy-, Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, n-Pentyl-, tert. Pentyl-, Isopentyl-, n-Hexyl-, Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Isobutoxy-, n-Pentoxy-, n-Hexyloxy-, Acetoxy- oder Propionyloxygruppe,

für R_2 und R_3 die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl-, tert. Pentyl-, n-Hexyl- oder Phenylgruppe,

für B die der Hydroxycyclopropyl-, Hydroxycyclobutyl-, Hydroxycyclopentyl-, Hydroxycyclohexyl- oder Hydroxycycloheptylgruppe,

für D die der Methylen-, Äthylen-, Propylen, Butylen-, Pentylen-, Methyl-methylen-, 1-Methyl-äthylen-, 1,1-Dimethyl-äthylen-, 1-Äthyl-äthylen-, 1-Hydroxyäthylen-, 2-Methyl-äthylen-, 2,2-Dimethyl-äthylen-, 1,3-Dimethyläthylen-, 1-Propyläthylen-, 1-Methylpropylen-, 1-Methyl-pentylen- oder 1-Hydroxyäthylengruppe und

für R_4 die der Hydroxymethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Formyl-, Cyan-, Carboxyl-, Carbo-methoxy-, Carbäthoxy-, Carb-n-propoxy-, Carbisopropoxy-, Carb-n-butoxy-, Carbisobutoxy-, Carbo-tert.butoxy-, Carb-n-amyloxy-, Carbisoamyloxy-, Carb-n-hexyloxy-, 2-Methoxyäthoxycarbonyl-, 3-Methoxy-propoxycarbonyl-, 4-Methoxy-butoxycarbonyl-, 2-Propoxy-äthoxycarbonyl-, Carbcyclohexyloxy-, Carbcyclopentyloxy-, Carb-cyclobutoxy-, Carbcyclopropoxy-, Carballyloxy-, Carb-n-butenyloxy-, Carb-n-pentenyl-, Carb-n-hexenyloxy-, Carbphenoxy-, Carbbenzyloxy-, Dimethoxymethyl-, Diäthoxymethyl-, Dipropoxymethyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Äthylaminocarbonyl-, n-Propylaminocarbonyl-, Isopropylaminocarbonyl-, 2-Methoxy-äthylaminocarbonyl-, 2-Methoxy-n-propylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-, Diisopropylaminocarbonyl-, Methyl-äthylaminocarbonyl-, Methyl-isopropylaminocarbonyl-,

Äthyl-n-propylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidino-
carbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl-, 1-Oxido-
thiomorpholinocarbonyl-, 1,1-Dioxidothiomorpholinocarbonyl-, Meth-
oxycarbimino-, Äthoxycarbimino- oder Propoxycarbimino- oder Hy-
droxy-iminomethylengruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jedoch die-
jenigen, in der

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substitu-
ierte Methylengruppe, die Carbonyl-, Hydroxymethylen-, Vinylen-
oder Äthylengruppe,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-
gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe oder
eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoff-
atomen oder die Phenylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen,

n die Zahl 0, 1 oder 2 und

B einen Rest der Formel

- D - R₄ bedeuten, wobei

D die Methylen-, Äthylen- oder Äthylidengruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, die Hydroxy-, Hydroxymethyl- oder Carb-
oxylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe sub-
stituierte Carbalkoxygruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine
gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen substituierte Aminocarbonylgruppe, wobei der

Alkylteil durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, die Carbocyclohexyloxy-, Carballyloxy-, Piperidinocarbonyl-, Morpholinocarbonyl- oder Thiomorpholinocarbonylgruppe darstellen.

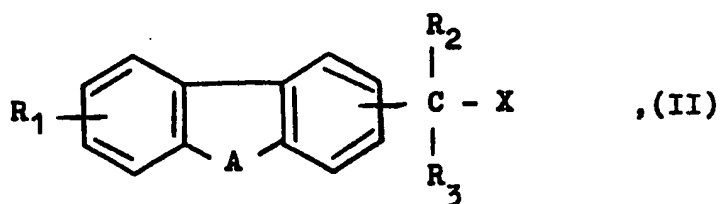
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in der

A die Methylengruppe, R_1 ein Wasserstoffatom, R_2 ein Wasserstoffatom, R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, n die Zahl 0 oder 1 und B einen Rest der Formel $-D-R_4$ darstellen, wobei D die Methylengruppe und R_4 die Hydroxymethyl- oder Carbonylgruppe, eine Carbalkoxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Aminocarbonylgruppe bedeuten, und insbesondere deren rechtsdrehende Enantiomere.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß nach folgenden Verfahren hergestellt:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



909840/0126

in der

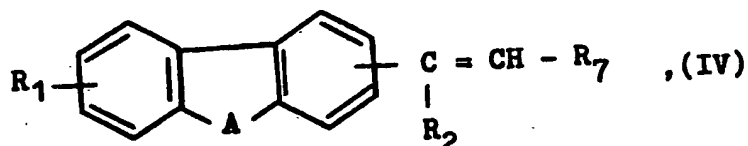
B wie eingangs definiert ist und einer der Reste X oder Y in den Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III die Mercaptogruppe und der andere der Reste X oder Y eine nukleophil austauschbare Gruppe wie die Hydroxylgruppe, ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Acyloxygruppe wie die Acetoxy- oder Benzoyloxygruppe, eine Sulfinyloxy- oder Sulfonyloxygruppe wie die Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeuten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Chloroform, Toluol, Dioxan, Äthanol, Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Kaliumkarbonat, Natriumhydroxid, Triäthylamin, Pyridin, Salzsäure, Schwefelsäure, Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt. Hierbei kann jedoch auch ein Überschuß einer Verbindung der allgemeinen Formel III und/oder ein Überschuß des eingesetzten Kondensationsmittels als Lösungsmittel verwendet werden, die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Bedeutet X oder Y die Mercaptogruppe und der andere der Reste X oder Y die Hydroxylgruppe, so wird die Umsetzung besonders vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphoroxychlorid durchgeführt, oder ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Acyloxy-, Sulfonyloxy- oder Sulfinyloxygruppe, so wird die Umsetzung besonders vorteilhaft in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels wie Kaliumkarbonat, Natriumhydroxid, Triäthylamin oder Pyridin durchgeführt.

- b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und der Phenylgruppe wie eingangs definiert ist und n die Zahl 0 darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind und

R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 oder 2

Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Mercaptan der allgemeinen Formel



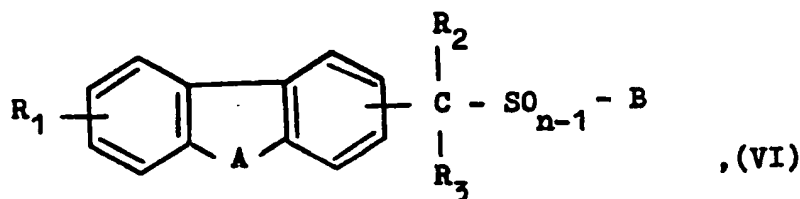
in der

B wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Isopropanol, Chloroform, Benzol oder Nitrobenzol vorzugsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators wie Schwefelsäure, Phosphoroxychlorid oder Bortrifluorid-Ätherat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 25 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

- c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 keine Formylgruppe und n die Zahl 1 oder 2 darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, R₁ bis R₃, n und B wie eingangs definiert sind, oder auch dessen Salze, falls B eine Carboxylgruppe enthält.

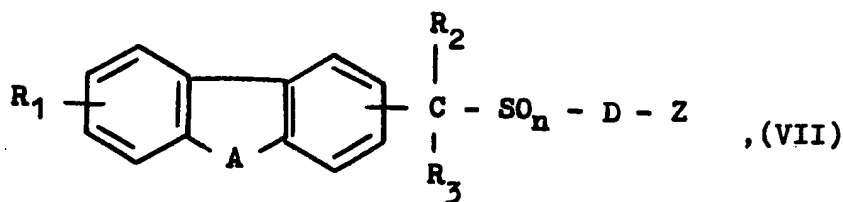
Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Eisessig, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt, wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C, mit Natriummetaperjodat in wässrigem Methanol oder Äthanol bei 15 bis 25°C, mit tert. Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzoldichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioäther-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Äthanol hydrolysiert.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 2 darstellt, wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem bzw. mit zwei Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C. Bedeutet somit in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel VI n die Zahl 1, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit zwei Äquivalenten des betreffenden Oxidationsmittels und ganz entsprechend mit einem Äquivalent durchgeführt, falls n die Zahl 2 bedeutet.

- d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt:

Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

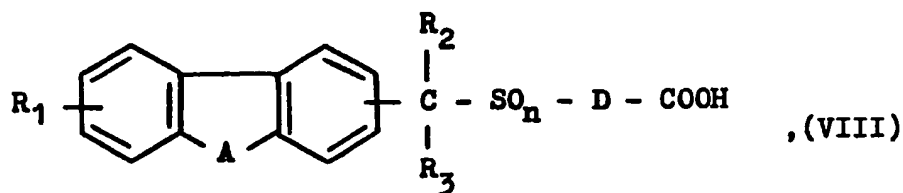
A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind und Z eine funktionelle Gruppe der Carboxylgruppe darstellt.

Als funktionelle Carbonsäurederivate einer Verbindung der allgemeinen Formel VII kommt hierbei insbesondere das Nitril-, Säurehalogenid-, Ester-, Amid-, Imidsäureester-, Imidsäurethioester-, Imidsäurehalogenid-, Amidin-, Thiocarbonsäure-, Acyloxy-carbonyl- oder Orthoesterderivat in Betracht.

Die Hydrolyse wird vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Äthanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder in Gegenwart einer Base wie Kaliumkarbonat, Natronlauge oder Kalilauge bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten wässrigen Lösungsmittels, durchgeführt.

- e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 eines der eingangs erwähnten Carbonsäurederivate darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



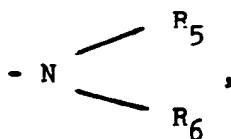
in der

A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind, oder deren funktionellen Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_8 die Phenoxy- oder Benzyloxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine niedrigere Alkoxygruppe substituierte niedrigere Alkoxygruppe, eine Cycloalkoxygruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyloxygruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



wobei R_5 und R_6 wie eingangs definiert sind, darstellt, oder auch mit deren funktionellen Derivaten, falls eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII eingesetzt wird.

Die Umsetzung kann also mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII und deren funktionellen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX gegebenenfalls in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels oder mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII gegebenenfalls in Gegenwart eines Protonenkatalysators mit einem funktionellen Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel IX durchgeführt werden.

Als funktionelle Derivate einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Äthyl-, Phenyl- oder Benzylester, deren 1-Imidazolyl-Derivate, deren Säurehalogenide wie Säurechloride, Säurebromide oder Säurejodide, deren Anhydride, deren gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren, z.B. der Essigsäure oder Propionsäure, oder mit Kohlensäureestern wie dem Äthylester, deren Acyloxytriphenylphosphoniumsalze oder deren N-Acyloxy-imide, und als funktionelle Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel IX beispielsweise deren Ester bzw. Amide mit anorganischen und organischen Säuren wie der Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder

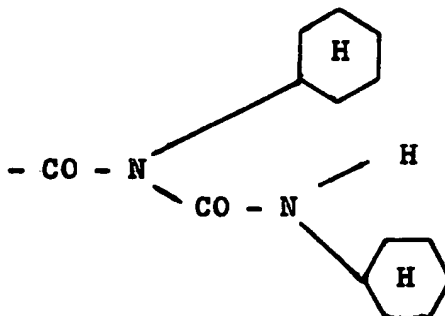
auch, falls der Rest R_8 nicht die $\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$ - Gruppe darstellt

deren Diazoderivate wie Diazomethan oder Diazoäthan oder deren Halogenide wie das Chlorid, Bromid oder Jodid in Betracht.

Ferner kommen als wasserentziehende und/oder säureaktivierende Mittel beispielsweise Chlorameisensäureester wie der Chlorameisensäureäthylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thionyl-diimidazol, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Bortrifluorid-Ätherat in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Äther, Chloroform, Benzol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethyl-phosphorsäuretriamid oder in einem Überschuß der verwendeten Verbindung der allgemeinen Formel IX gegebenenfalls in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C durchgeführt.

Mit einem entsprechenden Carbinol wie beispielsweise Methanol, Äthanol, Propanol, Isoamylalkohol, n-Hexanol, Allylalkohol, Phenol oder Benzylalkohol wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, p-Toluol-sulfonsäure oder Chlorwasserstoff, eines säureaktivierenden Mittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid oder Chlorsulfonsäure, eines wasserentziehenden Mittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder 2,2-Dimethoxypropan oder mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat oder Triäthylamin vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C durchgeführt. Führt man die Umsetzung mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid durch, so erhält man den entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I und das Carbamid-Derivat der allgemeinen Formel I, in der R₄ die Gruppe der Formel



darstellt.

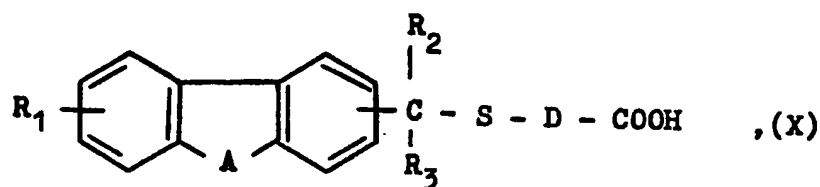
Mit einem entsprechenden Sulfat wie Dimethylsulfat, einem entsprechenden Phosphat wie Triäthylphosphat oder einem entsprechenden Halogenid wie Methyljodid, Äthyljodid oder Allylbromid wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base wie Kaliumkarbonat, Calciumhydroxid oder Natriumhydroxid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C durchgeführt. Man kann aber auch die Umsetzung als phasentransfer-katalysierte 2-Phasenreaktion, beispielsweise zwischen Chloroform und Wasser, in Gegenwart von quartären Ammoniumsalzen wie Tetrabutylammoniumjodid durchführen.

Mit einem entsprechenden Diazoalkan wie Diazomethan wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Dioxan, Methanol oder Äthanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Mit einem entsprechenden Amin wie Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Morpholin, Piperidin, Thiomorpholin oder 1-Oxidomorpholin wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder Carbonyldiimidazol vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dioxan oder Tetrahydrofuran und bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C durchgeführt.

- f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Hydroxymethylgruppe, n die Zahl 0 und A keine Carbonylgruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

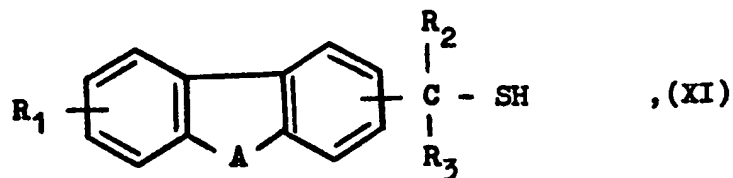
A, D und R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, oder deren Ester, Säurehalogenide oder Säureanhydride.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem geeigneten komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser/Isopropanol, Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Aluminiumchlorid oder Titan-tetrachlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Bedeutet in einer Verbindung der allgemeinen Formel X A die Carbonylgruppe, so wird diese gleichzeitig zur Hydroxymethylen-Gruppe mitreduziert.

- g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



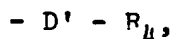
in der

A, R₁, R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind, mit einem Alken der allgemeinen Formel



in der

B' eine Hydroxycycloalkylengruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel

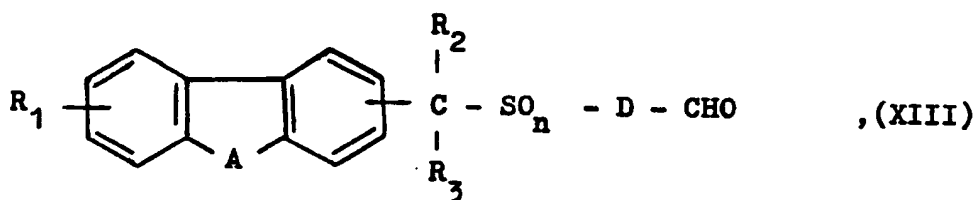


wobei D' eine geradkettige ungesättigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei niedere Alkylgruppen und/oder eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, darstellt und R₄ wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Isopropanol, Chloroform, Benzol oder Nitrobenzol vorzugsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators wie Schwefelsäure, Phosphoroxychlorid oder Bortrifluorid-Ätherat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 25 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

- h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, D, R_1 bis R_3 und n wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem inerten Lösungsmittel wie Eisessig, Chloroform oder Chloroform/Eisessig mit einem Peroxid wie Wasserstoffperoxid oder mit frisch gefälltem Silberoxid bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt.

Eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Methylengruppe darstellt, kann anschließend gewünschtenfalls mit Sauerstoff in Gegenwart eines quartären Ammoniumhydroxids wie beispielsweise Benzyl-triäthylammoniumhydroxid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Carbonylgruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Carbonylgruppe darstellt, kann anschließend gewünschtenfalls durch Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A die Hydroxymethylengruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 die Hydroxylgruppe und/oder B eine oder zwei Hydroxylgruppen enthält und/oder A die Hydroxymethylengruppe darstellt, kann anschließend mittels Alkylierung und/oder Acylierung in die entsprechende Alkoxy- und/oder Alkanoyloxyverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch zwei niedere Alkoxygruppen substituierte Methylgruppe darstellt, kann anschließend gegebenenfalls nach Überführung in das entsprechende Oxim mittels Hydrolyse in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise in Gegenwart von Formaldehyd, in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Formylgruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Formylgruppe darstellt, kann anschließend durch Umsetzung mit Hydroxylamin in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Hydroxy-imino-methylengruppe darstellt, übergeführt werden und/oder

eine erfindungsgemäß erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Cyangruppe oder eine Alkoxyiminogruppe darstellt, kann anschließend mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 die Carboxylgruppe darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Oxidation wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Pyridin in Gegenwart von Benzyl-triäthylammoniumhydroxid durch Einleiten von Luftsauerstoff oder reinem Sauerstoff während einiger Stunden, z.B. während 12 bis 24 Stunden, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat vorzugsweise in Gegenwart einer Base bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt. Bedeutet jedoch in einer Verbindung der allgemeinen Formel I A die Hydroxymethylengruppe, so wird zur Alkylierung diese zuerst in die entsprechende Halogenverbindung übergeführt und dann mit einem Alkalialkoholat wie Natriummethylat umgesetzt.

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einer entsprechenden Alkansäure in Gegenwart eines säureaktivierenden und/oder wasserentziehenden Mittels oder mit einem reaktionsfähigen Derivat der eingesetzten Alkansäure wie deren Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die nachträgliche Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser oder Diäthyläther bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse wird in einem wässrigen Lösungsmittel wie Methanol/Wasser oder Dioxan/Wasser in Gegenwart einer Säure oder Base bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Ferner kann eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt und/oder die Reste R_2 und R_3 voneinander verschieden sind und/oder der Rest B ein optisch aktives Zentrum enthält, beispielsweise mittels Chromatographie an einem optisch aktiven Trägermaterial oder, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt, mittels fraktionierter Kristallisation ihrer Salze mit optisch aktiven Basen in ihre optisch aktiven Antipoden aufgespalten und/oder mittels fraktionierter Kristallisation in ihre Diastereomeren aufgetrennt werden.

Desweiteren kann eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Carboxylgruppe enthält, gewünschtenfalls anschließend in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen übergeführt werden. Hierfür kommen beispielsweise als Basen Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Morpholin oder 1-Phenyläthylamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIII sind teilweise literaturbekannt oder können nach an und für sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II, in der X die Hydroxylgruppe darstellt, durch Umsetzung einer entsprechenden Carbonylverbindung mit einer metallorganischen Verbindung oder durch Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid. Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II kann anschließend durch Umsetzung mit einem entsprechenden Säurehalogenid vorzugsweise in Gegenwart von Pyridin in eine Verbindung der allgemeinen Formel II übergeführt werden, in der X eine Acyloxy-, Sulfinyloxy- oder Sulfonyloxygruppe darstellt, oder durch Umsetzung mit einem Halogenwasserstoff, Thionylchlorid oder Phosphorhalogenid in eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der X ein Halogenatom darstellt, übergeführt werden.

Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II, in der X eine leaving-Gruppe darstellt, kann durch Umsetzung mit einem Alkalihydrosulfid in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI oder II, in der X die Mercaptogruppe darstellt, oder durch Abspaltung des Restes HX in Gegenwart einer Säure oder Base oder auch bei erhöhten Temperaturen in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV übergeführt werden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII, X und XIII erhält man zweckmäßigerweise nach dem Verfahren a) der vorliegenden Anmeldung, nämlich durch Umsetzung eines entsprechenden Halogenmethanderivates mit einem entsprechenden Mercaptanderivat in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels und gegebenenfalls anschließende Oxidation des erhaltenen Thioäthers bzw. Hydrolyse des erhaltenen Acetals.

Wie bereits eingangs erwähnt weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen und organischen Basen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere cholesterin- und triglycerid-senkende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäureamid,

B = (+)- $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäureamid,

C = $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäure,

D = (+)- $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäure,

E = $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäuremethylester,

F = $\sqrt[1]{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\sqrt[7]{}$ essigsäure-N-methylamid,

G = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäureamid,

H = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäure,

I = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäuremethylester,

J = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-propylmercapto $\overline{7}$ essigsäureamid,

K = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-propylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäureamid,

L = $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-propylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäure,

M = $\underline{2}$ -(2-Fluorenyl)-propylmercapto $\overline{7}$ essigsäureamid,

N = $\underline{2}$ -(2-Fluorenyl)-propylmercapto $\overline{7}$ essigsäuremethylester

und

O = 2- $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\overline{7}$ äthanol

hinsichtlich ihrer lipidsenkenden Wirkung untersucht:

1. Lipidsenkende Wirkung:

Die zu untersuchenden Substanzen wurden männlichen normolipämischen, 250-300 g schweren Ratten zweimal im Abstand von 20 Stunden per Schlundsonde appliziert. Bei Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen, Trinkwasser stand ad libitum zur Verfügung. 28 und 44 Stunden nach Versuchsbeginn wurden die Serumcholesterin- und Triglycerid-Spiegel bestimmt. Die Messung von Cholesterin und Triglycerid erfolgte simultan am Autoanalyser; die prozentuale Senkung wurde gegen eine mit Placebo behandelte Kontrollgruppe berechnet.

Es wurde die cholesterinsenkende Wirkung der zu untersuchen-
den Substanzen nach oraler Applikation von verschiedenen
Dosen festgestellt. Daraus wurde durch Regressionsanalyse
die Dosis bestimmt, die den Cholesterinspiegel im Serum um
20 % (ED₂₀) senkt:

Substanz	Zeit nach Versuchs- beginn (Stunden)	cholesterinsenkende
		Wirkung ED ₂₀ mg/kg p.o.
A	28	1,15
	44	1,52
B	28	0,26
	44	1,05
C	28	1,43
	44	2,02
D	28	0,93
	44	1,32
E	28	2,05
	44	0,92
F	28	0,93
	44	2,58
G	28	8,61
	44	3,15
H	28	3,11
	44	0,79
I	28	3,35
	44	3,95
J	28	2,25
	44	4,22
K	28	5,73
	44	5,42
L	28	5,04
	44	6,28
M	28	6,33
	44	5,69
N	28	11,10
	44	5,57
O	28	8,55
	44	3,81

2. Akute Toxizität:

Die orientierende akute Toxizität der Substanzen wurde an Gruppen von 6 weißen Mäusen oder Ratten nach oraler Gabe einer Dosis (Beobachtungszeit: 14 Tage) bzw. die LD₅₀ an der Ratte bestimmt:

Substanz	Orientierende akute Toxizität an der Maus mg/kg p.o.	
A	> 5 000	(0 von 6 Tieren gestorben)
B	~ 5 000	(3 von 6 Tieren gestorben)
E	~ 1 250	(2 von 6 Tieren gestorben)
G	> 5 000	(0 von 6 Tieren gestorben)
I	~ 625	(4 von 6 Tieren gestorben)
K	> 2 500	(0 von 6 Tieren gestorben)

Substanz	Orientierende akute Toxizität an der Ratte mg/kg p.o.	
C	LD ₅₀ : 1 905 mg/kg p.o.	
D	> 1 750	(2 von 6 Tieren gestorben)
H	> 1 500	(0 von 6 Tieren gestorben)

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen, der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen und organischen Basen, falls R₄ die Carboxylgruppe darstellt, eignen sich somit insbesondere zur Behandlung von Störungen des Lipidstoffwechsels wie der Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie, von mit Lipidstörungen verbundener Atherosklerose, von Xanthomatosen und von ischämischen Erscheinungen im Zusammenhang mit Atheromatose.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen und organischen Basen, falls R_4 die Carboxylgruppe darstellt, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen wie Dragées, Tabletten, Suppositorien, Suspensionen oder Lösungen einarbeiten, die Einzeldosis beträgt hierbei 5 bis 100 mg, vorzugsweise jedoch 5 bis 30 mg und die Tagesdosis 10 bis 300 mg, vorzugsweise 15 bis 90 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkung:

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma Macherey und Nagel (Korngröße: 0,2 bis 0,5 mm) und für die Dünnschichtchromatographie Kieselgel-Polygramplatten SIL G/UV der Firma Macherey und Nagel verwendet.

Das verwendete Ligroin ist eine Fraktion von Petroläther mit Kp. 60 - 100°C.

Beispiel A

. 46.

1-(2-Fluorenyl)-Äthanol

Man trägt unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 37,8 g (1 Mol) Natriumborhydrid in eine Lösung von 208,3 g (1 Mol) 2-Acetylfluoren (Organic Syntheses Coll. Vol. 3, 23 (1955)) in 1 l Methanol ein. Man rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur nach und fällt das Reaktionsprodukt mit 2 l Wasser aus.

Ausbeute: 206 g (98 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 141 - 142°C (aus Isopropanol).

Analog wurden hergestellt:

1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-Äthanol

Öl, RF-Wert: 0,3 (Benzol);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-9-methylfluoren (hergestellt durch Acetylierung von 9-Methylfluoren (Org. Synth. 39, 43 (1959))); Schmelzpunkt: 115 - 116°C) mit Natriumborhydrid.

1-(9,9-Dimethyl-2-fluorenyl)-Äthanol

Öl, RF-Wert: 0,3 (Benzol);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-9,9-dimethylfluoren (Öl, RF-Wert: 0,3 (Chloroform-Essigester = 1/1)) mit Natriumborhydrid.

1-(7-Brom-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 153°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-bromfluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 135°C (Benzol/Ligroin);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-chlorfluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 142°C (aus Isopropanol);

Hergestellt durch Reduktion von 7-n-Hexyl-2-acetyl-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 156°C (aus Isopropanol);

Hergestellt durch Reduktion von 7-Methoxy-2-acetyl-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(2-Fluorenyl)-n-hexanol

Schmelzpunkt: 108°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Caproyl-fluoren (Buu-Hoi, Rec. 68, 478 (1949)) mit Natriumborhydrid.

1-(2-Phenanthryl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 126 - 127°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-phenanthren mit Natriumborhydrid.

1-(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 88 - 89°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-9,10-dihydro-phenanthren mit Natriumborhydrid.

(2-Fluorenyl)-methanol

Schmelzpunkt: 142 - 143°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Formyl-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 157°C (aus Toluol);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-Äthyl-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-Äthanol

RF-Wert: 0,5 (Benzol/Essigester = 3:1);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-hydroxy-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(1-Fluorenyl)-Äthanol

Öl, RF-Wert: 0,47 (Benzol);

Hergestellt durch Reduktion von 1-Acetyl-fluoren (gewonnen durch Umsetzung Fluoren-1-carbonsäurechlorid mit Cadmiumdimethyl analog Org. Synth. 28, 75 (1948), Schmelzpunkt: 91°C) mit Natriumborhydrid.

1-(3-Phenanthryl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 93-95°C (aus Cyclohexan/Essigester);

Hergestellt durch Reduktion von 3-Acetyl-phenanthren mit Natriumborhydrid.

1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 145°C (aus Isopropanol);

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-n-hexyloxy-fluoren mit Natriumborhydrid.

1-(7-Methyl-2-fluorenyl)-Äthanol

Schmelzpunkt: 127 - 129°C;

Hergestellt durch Reduktion von 2-Acetyl-7-methyl-fluoren mit Natriumborhydrid.

Beispiel B

1-(2-Fluorenyl)-n-propanol

Man tropft eine Lösung von 9,7 g Fluoren-2-aldehyd in 20 ml Äther und 30 ml Tetrahydrofuran zu einer Grignard-Lösung aus 3,3 g Magnesium und 13,6 g Äthylbromid in 100 ml Äther. Nach 2 Stunden Rühren versetzt man mit Eis und Salzsäure und erhält aus der organischen Phase mit 51%iger Ausbeute 1-(2-Fluorenyl)-propanol vom Schmelzpunkt 96-97°C.

Analog wurden erhalten:

α -(2-Fluorenyl)-benzylalkohol

aus Fluoren-2-aldehyd und Phenylmagnesiumbromid.

Schmelzpunkt: 115°C (aus Cyclohexan/Essigester = 4:1)

Ausbeute: 78,3 % der Theorie

1-(2-Fluorenyl)-n-butanol

aus Fluoren-2-aldehyd und n-Propyl-magnesiumbromid.

Schmelzpunkt: 94 - 95°C (aus Ligroin)

Ausbeute: 83 % der Theorie

2-(2-Fluorenyl)-propanol-(2)

aus 2-Acetyl-fluoren und Methylmagnesiumbromid.

Schmelzpunkt: 125°C

Ausbeute: 91 % der Theorie

Beispiel C

1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthanol

Durch eine Lösung von 50,4 g 1-(2-Fluorenyl)-äthanol und 3 ml einer 40%igen methanolischen Lösung von Benzyltriäthylammoniumhydroxid in 500 ml trockenem Pyridin leitet man bei 65°C drei Stunden lang trockenen Sauerstoff. Nach Zugabe von weiteren 3 ml Benzyltriäthylammoniumhydroxid-Lösung und 20 g Natriumsulfat setzt man die Sauerstoffeinleitung eine weitere Stunde fort. Zur Aufarbeitung engt man das Reaktionsgemisch auf 200 ml ein, versetzt mit 1 l Wasser, extrahiert mit Chloroform und engt die Chloroformphase nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure und Wasser und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ein. Der Rückstand wird aus Cyclohexan/Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 46,6 g (86,4 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 89-91°C.

Beispiel D

1-(2-Fluorenyl)-1-tosyloxy-Äthan

Zu einer Lösung von 5,25 g (0,025 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-Äthanol in 25 ml Pyridin gibt man unter Rühren portionsweise 7,5 g (0,04 Mol) p-Toluol-sulfonsäure-chlorid. Nach 5 Stunden versetzt man die Reaktionslösung mit Eiswasser, extrahiert mit Chloroform und engt die Chloroformphase nach Waschen und Trocknen mit Natriumsulfat ein. Der Rückstand wird mit Essigester aufgerührt und abgesaugt.

Schmelzpunkt: 115 - 117°C,

Ausbeute: 7,6 g (43,8 % der Theorie).

Beispiel E

1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptan

a) Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-Äthanol in 100 ml Dimethylformamid gibt man 8,4 ml (0,11 Mol) Thionylchlorid. Nach 30 Minuten werden 15,2 g (0,2 Mol) Thioharnstoff zugegeben und die Reaktionsmischung 14 Stunden lang bei 60°C gehalten. Nach dem Abkühlen wird durch Zugabe von Aceton/Äther das gebildete Thiuroniumsalz ausgefällt, abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Schmelzpunkt: 190° (Zersetzung),

Ausbeute: 21 g (69 % der Theorie).

b) 21 g (0,069 Mol) des oben hergestellten Thiuroniumsalzes werden in 200 ml 80%igem Methanol gelöst und mit 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und durch Zugabe von wenig 2n-Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt, in Chloroform aufgenommen, die Lösung getrocknet und der nach dem Abziehen des Chloroforms verbleibende

Rückstand aus Ligroin umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 88 - 89°C,

Ausbeute: 9,6 g (61,4 % der Theorie).

Beispiel 1

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Man löst 420 g (2 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-Äthanol und 189 g (2 Mol) 98%ige Thioglykolsäure in 3,8 l Toluol und 0,4 l Chloroform und tropft dazu unter kräftigem Rühren bei 30-40°C 92 ml (153 g \approx 1 Mol) Phosphoroxidchlorid. Man rührt noch 2 Stunden bei dieser Temperatur nach und versetzt dann mit 1 l Eiswasser. Man trennt die organische Phase ab, wäscht sie noch dreimal mit Wasser, trocknet, filtriert und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in 8 l Isopropanol gelöst und mit 200 ml Morphin versetzt. Beim Kühlen kristallisiert das Morphinsalz der 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure aus. Dieses wird abgesaugt, mit 2 l Isopropanol gewaschen und zur Reinigung bei 60°C in 8 l einer Mischung von Isopropanol und Methanol (9/1) digeriert. Man kühlt anschließend wieder, saugt das Salz ab, wäscht es mit 1 l Isopropanol und trocknet es. Zur Darstellung der freien Säure, wird das Salz in 4 l Wasser bei 60°C suspendiert, mit 200 ml konz. Salzsäure versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand aus 10 l Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 318 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123 - 124°C

$C_{17}H_{16}O_2S$ (284,4)

Ber.: C 71,81 H 5,67 S 11,27

Gef.: 71,90 5,59 11,54

Beispiel 2

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Zu einer Lösung von 315 g (1,5 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthanol und von 182,2 g (2 Mol) Thioglykolsäureamid in 3,5 l Chloroform tropft man unter kräftigem Rühren 92 ml (153 g \approx 1 Mol) Phosphoroxidchlorid und rührt noch 3,5 Stunden nach. Nach Zugabe von 3 l Eiswasser wird die organische Phase abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen wird der Rückstand mit 1 l einer Mischung von Toluol und Petroläther (1/1) digeriert und abgesaugt. Das Reaktionsprodukt wird zweimal aus Isopropanol und dann aus Toluol-Essigester = 9/2 umkristallisiert.

Ausbeute: 226 g (53 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 144 - 145°C

$C_{17}H_{17}NOS$ (283,4)

Ber.:	C	72,06	H	6,05	N	4,94	S	11,30
Gef.:		71,90		6,07		5,01		11,60

Beispiel 3

1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

22,2 g (0,1 Mol) 1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthanol und 11,7 g (0,11 Mol) Thioglykolsäuremethylester in 300 ml Toluol werden mit 9,2 ml Phosphoroxidchlorid versetzt und anschließend noch eine Stunde bei 30-40°C gerührt. Man versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab und chromatographiert den Eindampfrückstand mit Benzol an Kieselgel.

Ausbeute: 22,5 g (71,8 % der Theorie),

Öl, RF-Wert: 0,5 (mit Benzol als Laufmittel)

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,45)

Ber.:	C	73,05	H	6,45	S	10,26
Gef.:		72,50		6,46		9,71

Beispiel 4

1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

a) 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylchlorid

11,2 g (0,05 Mol) 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthanol werden mit 20 ml Thionylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man erhält dasselbe Produkt, wenn man durch eine Lösung von 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthanol in Toluol oder Benzol wasserfreies Salzsäuregas leitet und das entstehende Reaktionswasser mit Natriumsulfat bindet.

b) Die Lösung des vorstehenden 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylchlorids in Dimethylsulfoxid gibt man zu 10,6 g Thioglykolsäuremethylester und 27,6 g Kaliumcarbonat in 150 ml Dimethylsulfoxid und rührt eine Stunde.

Man versetzt mit 200 ml Wasser, isoliert das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Chloroform und reinigt es durch Säulenchromatographie mit Benzol-Essigester = 19/1 als Laufmittel.

Ausbeute: 13,2 g (84,5 % der Theorie),

Öl, RF-Wert: 0,5 (Benzol-Essigester = 19/1).

Beispiel 5

1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

6,24 g (0,02 Mol) 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester werden in 100 ml Isopropanol mit 2,8 g Kaliumhydroxid durch zweistündiges Erwärmen auf 40°C verseift. Man verdünnt mit Wasser, wäscht die alkalische Phase mit Chloroform und säuert mit Salzsäure an. Das Reaktionsprodukt wird mit Chloroform extrahiert und aus Cyclohexan-Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 4,7 g (78 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 65 - 66°C

$C_{17}H_{14}O_3S$ (298,4)

Ber.: C 68,44 H 4,73 S 10,74

Gef. 68,60 5,01 10,81

Beispiel 6

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

Zu einer Suspension von 28,4 g 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure in 300 ml Methanol tropft man bei -10°C unter Rühren 11 ml Thionylchlorid. Man läßt anschließend auf Zimmertemperatur kommen. Eine Stunde später versetzt man mit 1 l Wasser und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Chloroform. Nach Waschen, Trocknen und Eindampfen wird es aus Petroläther-Cyclohexan = 1/2 umkristallisiert.

Ausbeute: 22 g (74,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 41°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,41)

Ber.: C 72,49 H 6,07 S 10,73

Gef.: 72,70 5,94 10,60

Beispiel 7

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureäthylester

5,0 g (0,018 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran, werden mit 3,5 g (0,022 Mol) Carbonyldiimidazol und, nach dem Abklingen der CO_2 -Entwicklung, mit 8 g absolutem Äthanol versetzt. Man kocht 4 Stunden am Rückfluß, fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser aus und reinigt es durch Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther-Essigester = 4/1.

Ausbeute: 4,3 g (76,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 38 - 39°C.

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,42)

Ber.: C 73,05 H 6,45 S 10,26

Gef.: 73,25 6,56 10,05

Beispiel 8

1-(3-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

Man versetzt eine Lösung von 6 g (0,02 Mol) 1-(3-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäure in 35 ml Dimethylsulfoxid mit 5,5 g Kaliumcarbonat und mit 1,6 ml Methyljodid und rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt wird durch Zugabe von Wasser ausgefällt, mit Chloroform extrahiert und mit Benzol an Kieselgel durch Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 3,0 g (48 % der Theorie),

01, RF-Wert: 0,6 (mit Benzol als Laufmittel).

$C_{19}H_{18}O_2S$ (310,42)

Ber.: C 73,52 H 5,84 S 10,33

Gef.: 73,30 5,95 10,10

Beispiel 9

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

20 g (0,07 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, gelöst in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, werden mit 16,2 g (0,1 Mol) Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 1,5 Stunden leitet man Ammoniakgas bis zur Sättigung ein. Nach einer weiteren Stunde versetzt man mit Wasser und saugt das Reaktionsprodukt ab. Es wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 14,2 g (71,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 144 - 145°C.

Beispiel 10/1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure

Eine Suspension von 20 g (0,07 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/7-essigsäure wird bei 15°C tropfenweise mit 7,3 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Man rührt anschließend 1,5 Stunden bei 15°C, dann 2 Stunden bei Raumtemperatur.

Man gießt auf Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Isopropanol um.

Ausbeute: 13,4 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 179°C.

$C_{17}H_{16}O_3S$ (300,39)

Ber.: C 68,20 H 5,43 S 10,90

Gef.: 67,98 5,31 10,67

Beispiel 11/1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäureamid

Eine Lösung von 5,7 g (0,02 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/7-essigsäureamid in 100 ml Eisessig wird bei 15°C tropfenweise mit 2,2 ml 30%igem Perhydrol versetzt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsprodukt durch Zugabe von Wasser ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,95 g (82,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 194°C

$C_{17}H_{17}NO_2S$ (299,41)

Ber.: C 68,25 H 5,73 N 4,68 S 10,72

Gef.: 68,20 5,72 4,71 10,62

Beispiel 121-(2-Fluorenyl)-äthylsulfonylessigsäureamid

5,7 g (0,02 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid in 100 ml Eisessig werden mit 10,4 ml 30%igem Perhydrol versetzt und 3 Stunden bei 40°C und 60 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Man verdünnt mit Wasser, saugt ab und kristallisiert aus Äthanol/Dioxan um.

Ausbeute: 4,7 g (74,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 199 - 200°C

$C_{17}H_{17}NO_3S$ (315,4)

Ber.: C 64,74 H 5,43 N 4,44 S 10,16

Gef.: 64,50 5,48 4,40 10,17

Beispiel 131-(2-Fluorenyl)-äthylsulfonylessigsäure

3 g (0,01 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinylessigsäure in 50 ml Eisessig werden mit 11,2 ml 30%igem Perhydrol versetzt und 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wird abgesaugt und aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (76 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 179 - 180°C

$C_{17}H_{16}O_4S$ (316,39)

Ber.: C 65,54 H 5,10 S 10,13

Gef.: 64,70 5,07 9,92

Beispiel 14

(+)- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Eine Lösung von 260 g (0,915 Mol) racemischer $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure in 3,1 l Methanol wird mit 111 g (0,915 Mol) (-)-1-Phenyläthylamin ($\bar{\alpha}_D^{20} = -39^\circ$) versetzt. Man rührt 8 Stunden bei Raumtemperatur und läßt 60 Stunden bei 4°C stehen. Das ausgeschiedene Salz (138 g) wird aus dem 10-fachen Volumen Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 114 g vom Schmelzpunkt $168 - 170^\circ\text{C}$.

Die daraus freigesetzte Säure wird aus 2 l Cyclohexan-Essigester = 7/1 umkristallisiert.

Ausbeute: 71,2 g (55 % der Theorie),

Schmelzpunkt: $136 - 137^\circ\text{C}$

$\bar{\alpha}_D^{20} = +382^\circ$ (c = 0,5 in Chloroform).

Beispiel 15

(-)- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Eine Lösung von 60,3 g (0,211 Mol) racemischer $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure in 600 ml Methanol wird mit 25,8 g rechtsdrehendem 1-Phenyläthylamin ($\bar{\alpha}_D^{20} = +39^\circ$) versetzt. Das beim Kühlen ausfallende kristalline Salz wird abgesaugt und zweimal aus Methanol bis zum konstanten Schmelzpunkt von $168-169^\circ$ umkristallisiert. Die daraus erhaltene Säure wird aus Toluol-Petroläther = 2/1 umkristallisiert.

Ausbeute: 8,6 g (28,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: $137 - 138^\circ\text{C}$

$\bar{\alpha}_D^{20} = -379,3^\circ$ (c = 0,6 in Chloroform).

Beispiel 16rechtsdrehende $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäuremethylester

4,47 g (0,015 Mol) rechtsdrehender $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäuremethylester (hergestellt aus rechtsdrehender $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure und Thionylchlorid/Methanol analog Beispiel 6, Schmelzpunkt: 41°C) in 100 ml Eisessig werden bei 15°C mit 1,8 ml 30%igem Perhydrol versetzt. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur werden die Reaktionsprodukte durch Zugabe von Wasser und Extraktion mit Chloroform isoliert.

Die beiden Diastereomeren werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform-Essigester = 2/1 erhalten:

a) rechtsdrehender $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäuremethylester

RF-Wert: 0,6; Ausbeute: 0,73 g (15,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 146 - 147°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$\underline{\alpha}^{20}_D = + 71,6^\circ$ (c = 0,5, Chloroform)

NMR-Spektrum (in Deuterochloroform):

CH₃: Dublett bei 1,75 ppm (J = 7 HZ)

CH: Quartett bei 4,15 ppm (J = 7 Hz)

CH₂: Singulett bei 3,3 ppm.

b) rechtsdrehender $\underline{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäuremethylester

RF-Wert: 0,4; Ausbeute: 1,78 g (38 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 144°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$\underline{\alpha}^{20}_D = + 288^\circ$ (c = 0,5, Chloroform)

NMR-Spektrum (in Deuterochloroform):

CH₃: Dublett bei 1,85 ppm (J = 7 HZ)

CH: Quartett bei 4,26 ppm (J = 7 Hz)

CH₂: Doppeldublett bei 3,5 ppm (J = 14 HZ)

Beispiel 17

2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäuremethylester

- a) Man gibt 10,4 g 2-Acetylfluoren zu einer Lösung von Methylmagnesiumjodid (aus 3,2 g Magnesium und 17,7 g Methyljodid) in 100 ml Äther und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend zersetzt man das überschüssige Methylmagnesiumjodid mit Essigester, versetzt mit Wasser und trennt die organische Phase ab. Beim Einengen der organischen Phase im Vakuum erhält man 5,2 g 2-(2-Fluorenyl)-propen vom Schmelzpunkt 173 - 175°C.
- b) 2,06 g vorstehender Verbindung werden in 50 ml Methanol suspendiert, mit 1,5 ml Thioglykolsäuremethylester und 2 ml konzentrierte Schwefelsäure versetzt und 36 Stunden gekocht. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Chloroform, trocknet die organische Phase, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Ligroin-Essigester = 4/1) 1,05 g (33,8 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 69 - 70°C.



Ber.:	C	73,04	H	6,45	S	10,26
Gef.:		73,40		6,42		10,47

Beispiel 18

2-1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/äthanol

Man gibt zu 0,8 g Lithiumalanat in 50 ml Äther unter Rühren eine Lösung von 5,7 g 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure in 100 ml Äther und rührt eine Stunde nach. Man gibt 2N Salzsäure zu und isoliert das Reaktionsprodukt aus der organischen Phase. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (Ligroin-Essigester 2/1).

Ausbeute: 5,0 g (92,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 70°C (aus Ligroin)

$C_{17}H_{18}OS$ (270,40)

Ber.: C 75,51 H 6,71 S 11,86

Gef.: 75,70 6,93 11,55

Beispiel 19

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure-N-methylamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure und Methylamin in Gegenwart von Carbonyldiimidazol.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 102 - 103°C.

$C_{18}H_{19}NOS$ (297,42)

Ber.: C 72,69 H 6,44 S 10,78

Gef.: 72,70 6,34 10,62

Beispiel 20

1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinylessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinylessigsäure vom Schmelzpunkt 179°C und Methanol mittels Carbonyldiimidazol.

Reinigung durch Säulenchromatographie mit Essigester.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 133°C (aus Ligroin-Essigester).

$C_{18}H_{18}O_2S$ (314,41)

Ber.: C 68,73 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,70 5,74 10,45

NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform)

CH₃: Dublett bei 1,86 ppm (J = 7 HZ)
 CH: Quartett bei 4,1 ppm (J = 7 HZ)
 CH₂: Schwach aufgespaltenes Doppeldublett bei 3,4 ppm

Beispiel 21

1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-propylchlorid und Thioglykolsäure-amid in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 123 - 124°C (aus Ligroin-Essigester)

C₁₈H₁₉NOS (297,43)

Ber.:	C	72,69	H	6,44	N	4,71	S	10,78
Gef.:		73,00		6,39		4,65		10,80

Beispiel 22

1-(2-Fluorenyl)-n-propylsulfinyl-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercaptoessigsäureamid durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 43,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 198 - 199°C (aus Isopropanol/Essigester)

C₁₈H₁₉NO₂S (313,43)

Ber.:	C	68,98	H	6,11	N	4,47	S	10,23
Gef.:		68,90		6,17		4,22		10,35

Beispiel 23

/1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-propanol und Thioglykolsäure mit Phosphoroxidchlorid.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 94-95°C (aus Ligroin)

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,4)

Ber.: C 72,46 H 6,08 S 10,73

Gef.: 71,60 5,97 10,78

Beispiel 24

/1-(2-Fluorenyl)-n-propylsulfinyl/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercapto/essigsäure durch Oxydation mit Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C (aus Isopropanol)

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,4)

Ber.: C 68,77 H 5,77 S 10,19

Gef.: 68,50 5,78 10,13

Beispiel 25

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2-(2-Fluorenyl)-propanol-(2) und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166 - 167°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,4)

Ber.: C 72,46 H 6,08 S 10,73
Gef.: 72,60 6,13 10,60

Beispiel 26

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 17 aus 2-(2-Fluorenyl)-propen und Thioglykolsäure in Toluol mittels Phosphoroxidchlorid.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166 - 167°C (aus Toluol-Essigester = 9/1)

C₁₈H₁₈O₂S (298,4)

Ber.: C 72,46 H 6,08 S 10,73

Gef.: 72,60 6,13 10,60

Beispiel 27

/1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 174°C (Zersetzung)

C₁₈H₁₉NO₃S (329,41)

Ber.: C 65,62 H 5,81 N 4,25 S 9,73

Gef.: 65,40 5,92 4,43 9,85

Beispiel 28

/1-(2-Fluorenyl)-äthyl/-methyl-thioäther

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthanol, Salzsäuregas und anschließender Umsetzung mit Natriummethylmercaptid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 72-73°C (aus Ligroin)

$C_{16}H_{16}S$ (240,4)

Ber.:	C	79,95	H	6,71	S	13,34
Gef.:		80,10		6,78		13,10

Beispiel 29

(2-Fluorenylmethylmercapto)-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus (2-Fluorenyl)methanol, Thionylchlorid und anschließender Umsetzung mit Thioglykolsäureamid in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 179°C (aus Isopropanol)

$C_{16}H_{15}NOS$ (269,38)

Ber.:	C	71,34	H	5,61	N	5,20	S	11,90
Gef.:		71,50		5,58		5,22		12,22

Beispiel 30

1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-butanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 92-93°C,

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,4)

Ber.:	C	73,05	H	6,45	S	10,26
Gef.:		72,80		6,52		10,55

Beispiel 31

1-(2-Fluorenyl)-n-hexylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-hexanol, Salzsäuregas und anschließender Umsetzung mit Thioglykolsäureamid in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 79-80°C (aus Ligroin)

C₂₁H₂₅NOS (339,5)

Ber.:	C	74,29	H	7,42	N	4,13	S	9,44
Gef.:		74,20		7,52		4,25		9,63

Beispiel 32

1-(2-Fluorenyl)-n-hexylmercaptoessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Fluorenyl)-n-hexanol, Salzsäuregas und anschließender Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester in Benzol.

Ausbeute: 51,4 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,7 (Ligroin-Essigester = 4/1)

C₂₂H₂₆O₂S (354,5)

Ber.:	C	74,54	H	7,39	S	9,04
Gef.:		74,25		7,29		8,77

Beispiel 33

β-(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus (2-Fluorenyl)-methanol und β-Mercaptopropionsäure.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 147 - 148°C

$C_{17}H_{16}O_2S$ (284,38)

Ber.: C 71,81 H 5,67 S 11,27

Gef.: 71,70 5,69 11,08

Beispiel 34

β -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus (2-Fluorenyl)-methanol und β -Mercaptopropionsäure-methylester.

Ausbeute: 28,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70 - 71°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,3)

Ber.: C 72,46 H 6,08 S 10,74

Gef.: 72,10 5,94 10,45

Beispiel 35

β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthanol und β -Mercaptopropionsäure.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 113 - 114°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,3)

Ber.: C 72,46 H 6,08 S 10,74

Gef.: 72,60 6,19 10,77

Beispiel 36

β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]propionsäure-methylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthanol und β -Mercaptopropionsäuremethylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,3 (Benzol)

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,4)

Ber.: C 73,05 H 6,45 S 10,26

Gef.: 72,80 6,59 10,17

Beispiel 37

[1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylmercapto]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 131 - 132°C (aus Toluol)

$C_{23}H_{28}O_2S$ (368,53)

Ber.: C 75,00 H 7,66 S 8,70

Gef.: 75,30 7,71 8,86

Beispiel 38

[1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercapto]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142°C

$C_{17}H_{15}BrO_2S$ (363,28)

Ber.:	C	56,21	H	4,16	Br	22,00	S	8,83
Gef.:		56,00		4,24		22,40		9,00

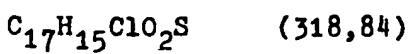
Beispiel 39

1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C



Ber.:	C	64,04	H	4,74	Cl	11,12	S	10,06
Gef.:		63,95		4,68		11,26		10,24

Beispiel 40

1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäureamid.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 127°C



Ber.:	C	72,70	H	6,44	S	10,79
Gef.:		72,60		6,47		10,97

Beispiel 41

1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 162-163°C

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,41)

Ber.: C 68,76 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,80 5,78 10,48

Beispiel 42

1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 105 - 107°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,40)

Ber.: C 72,45 H 6,08 S 10,74

Gef.: 72,66 6,14 10,68

Beispiel 43

1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)äthylmercaptoessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthanol, Salzsäuregas und anschließender Umsetzung mit Thioglykolsäuremethylester.

Ausbeute: 77,5 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,6 (Benzol)

Beispiel 44

1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthanol und Thioglykolsäureamid.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 91 - 93°C

C₁₈H₁₉NOS (297,4)

Ber.: C 72,70 H 6,44 N 4,71 S 10,77

Gef.: 72,90 6,46 4,50 10,63

Beispiel 45

1-(2-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Phenanthryl)-äthanol und Salzsäuregas und anschließende Umsetzung des 1-(2-Phenanthryl)-chloräthans mit Thioglykolsäuremethylester in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,5 (Benzol)

C₁₉H₁₈O₂S (310,4)

Ber.: C 73,52 H 5,85 S 10,32

Gef.: 73,40 5,90 10,50

Beispiel 46

1-(2-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-(2-Phenanthryl)-äthanol und Salzsäuregas und anschließende Umsetzung des 1-(2-Phenanthryl)-chloräthans mit Thioglykolsäureamid in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kaliumcarbonat.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155 - 156°C

$C_{18}H_{17}NOS$ (295,4)

Ber.: C 73,19 H 5,80 N 4,74 S 10,85

Gef.: 73,40 5,82 4,71 10,90

Beispiel 47

1-(9,9-Dimethyl-2-fluorenyl)äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(9,9-Dimethyl-2-fluorenyl)-
äthanol, Thioglykolsäure und Phosphoroxidchlorid.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,6 (Benzol)

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,14)

Ber.: C 72,01 H 6,52 S 10,12

Gef.: 72,10 6,67 9,85

Beispiel 48

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure-n-propylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto-
essigsäure, Carbonyldiimidazol und n-Propanol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,6 (Ligroin-Essigester = 4/1)

$C_{20}H_{22}O_2S$ (326,46)

Ber.: C 73,58 H 6,80 S 9,82

Gef.: 73,90 6,98 9,97

Beispiel 49

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureisopropylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Isopropanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie

Öl, RF-Wert: 0,6 (Ligroin-Essigester = 4/1)

$C_{20}H_{22}O_2S$ (326,46)

Ber.: C 73,58 H 6,80 S 9,82

Gef.: 73,50 6,83 9,84

Beispiel 50

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure-n-hexylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und n-Hexanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie

Schmelzpunkt: 53- 54°C

$C_{23}H_{28}O_2S$ (368,54)

Ber.: C 74,96 H 7,66 S 8,70

Gef.: 75,20 7,60 8,75

Beispiel 51

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure-cyclohexylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Cyclohexanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie

Schmelzpunkt: 63 - 64°C

$C_{23}H_{26}O_2S$ (366,53)

Ber.:	C	75,37	H	7,15	S	8,75
Gef.:		75,60		7,30		9,00

Beispiel 52

/1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercaptoessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 8 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercaptoessigsäure, Methyljodid und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 41,5 % der Theorie

Öl, RF-Wert: 0,6 (Benzol)

$C_{20}H_{22}O_2S$ (326,4)

Ber.:	C	73,59	H	6,79	S	8,82
Gef.:		73,70		6,79		8,73

Beispiel 53

/1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 8 aus /1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Methyljodid und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 44 % der Theorie

Schmelzpunkt: 77°C (aus Cyclohexan)

$C_{18}H_{17}BrO_2S$ (377,31)

Ber.:	C	57,30	H	4,54	Br	21,18	S	8,50
Gef.:		57,45		4,58		21,50		8,62

. 75.

Beispiel 54/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäurediäthylamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Diäthylamin.

Ausbeute: 76,5 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,8 (Essigester)

$C_{21}H_{25}NOS$ (339,51)

Ber.: C 74,29 H 7,42 N 4,13 S 9,44

Gef.: 74,00 7,64 4,00 9,58

Beispiel 55/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäuremorpholid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Morpholin.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 103°C

$C_{21}H_{33}NO_2S$ (353,49)

Ber.: C 71,35 H 6,56 N 3,96 S 9,07

Gef.: 71,20 6,68 4,02 8,98

Beispiel 56/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure-thiomorpholid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Thiomorpholin.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 77°C

$C_{21}H_{23}NOS_2$ (369,55)

Ber.:	C	68,25	H	6,27	N	3,79	S	17,35
Gef.:		68,00		6,37		3,85		17,15

Beispiel 57

/1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercaptoessigsäure-β-methoxyäthyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und β-Methoxyäthylamin.

Ausbeute: 98 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,75 (Essigester)

$C_{21}H_{25}NO_2S$. $1/2 H_2O$ (364,51)

Ber.: N 3,83 S 8,79

Gef.: 3,83 8,94

Beispiel 58

/1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110-111°C

$C_{19}H_{21}NOS$ (311,4)

Ber.: C 73,28 H 6,80 N 4,50 S 10,28

Gef.: 73,60 7,05 4,39 10,38

Beispiel 59

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 144 - 145°C

C₁₈H₁₉NOS (297,4)

Ber.: C 72,70 H 6,44 N 4,71 S 10,77

Gef.: 72,90 6,43 4,66 10,95

Beispiel 60

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäuremethyamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Methylamin.

Ausbeute: 85,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 129 - 130°C

C₁₉H₂₁NOS (311,4)

Ber.: C 73,28 H 6,80 N 4,50 S 10,29

Gef.: 73,50 6,74 4,45 10,47

Beispiel 61

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäurediäthylamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Diäthylamin.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 66°C.

C₂₂H₂₇NOS (353,5)

Ber.: C 74,75 H 7,70 N 3,96 S 9,07

Gef.: 75,00 7,79 3,85 9,21

Beispiel 62

rechtsdrehendes /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus (+)-/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145°C

$[\alpha]_D = + 259,3^\circ$ (Chloroform, c = 0,5)

C₁₇H₁₇NOS (283,40)

Ber.: C 72,05 H 6,05 N 4,94 S 11,31

Gef.: 71,80 6,02 4,92 11,08

Beispiel 63

linksdrehendes /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus (-)-/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 144°C

$[\alpha]_D = -258,4^\circ$ (Chloroform, c = 0,5)

C₁₇H₁₇NOS (283,40)

Ber.: C 72,05 H 6,05 N 4,94 S 11,31

Gef.: 72,00 6,11 4,75 11,17

Beispiel 64

ß-(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus ß-(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C.

$C_{17}H_{17}NOS$ (283,3)

Ber.:	C	72,06	H	6,05	N	4,94	S	11,30
Gef.:		71,80		6,06		4,78		11,40

Beispiel 65

β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]propionsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]propionsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 140 - 141°C

$C_{18}H_{19}NOS$ (297,3)

Ber.:	C	72,70	H	6,44	N	4,71	S	10,77
Gef.:		72,60		6,38		4,60		10,50

Beispiel 66

[1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylmercapto]essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus [1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylmercapto]essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C

$C_{17}H_{16}ClNOS$ (317,86)

Ber.:	C	64,24	H	5,07	Cl	11,16	N	4,41	S	10,09
Gef.:		64,50		5,05		11,31		4,53		10,17

Beispiel 67

1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C

C₁₇H₁₆BrNOS (362,3)

Ber.: C 56,36 H 4,45 Br 22,06 N 3,87 S 8,85

Gef.: 56,20 4,53 22,05 3,89 8,90

Beispiel 68

1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152°C.

C₂₃H₂₉NOS (367,56)

Ber.: C 75,16 H 7,95 N 3,81 S 8,73

Gef.: 75,00 7,84 3,93 8,80

Beispiel 69

1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 44,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194°C

C₁₇H₁₇NO₂S (299,41)

Ber.: C 68,25 H 5,73 N 4,68 S 10,72
Gef.: 68,20 5,72 4,71 10,62

Beispiel 70

/1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäuremorpholid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Morpholin.

Ausbeute: 27 % der Theorie

Schmelzpunkt: 161°C

C₂₁H₂₃NO₃S (369,49)

Ber.: C 68,26 H 6,27 N 3,79 S 8,68
Gef.: 68,30 6,32 3,76 8,61

Beispiel 71

/1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäurethiomorpholid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Thiomorpholin.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

C₂₁H₂₃NO₂S₂ (385,55)

Ber.: C 65,42 H 6,01 N 3,63 S 16,63
Gef.: 65,40 6,04 3,78 16,35

Beispiel 72

/1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 57 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 174°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{19}NO_2S$ (313,4)

Ber.: C 68,99 H 6,11 N 4,47 S 10,22

Gef.: 68,80 6,02 4,27 10,15

Beispiel 73

1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192°C (Zersetzung)

$C_{17}H_{16}ClNO_2S$ (333,86)

Ber.: C 61,16 H 4,83 Cl 10,62 N 4,20 S 9,61

Gef.: 60,90 4,91 10,70 4,52 9,77

Beispiel 74

1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylsulfonyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(9.10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylsulfonyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164-165°C

$C_{18}H_{19}NO_3S$ (329,4)

Ber.: C 65,63 H 5,81 N 4,25 S 9,73

Gef.: 65,40 6,00 4,22 9,70

. 83.

Beispiel 75 β -(2-Fluorenylmethylsulfinyl)-propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 10 aus β -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäuremethylester und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 146-147°C

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,3)

Ber.: C 68,78 H 5,77 S 10,19

Gef.: 69,00 5,74 9,95

Beispiel 76(2-Fluorenylmethylsulfinyl)-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus (2-Fluorenylmethylmercapto)-essigsäureamid und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 246°C

$C_{16}H_{15}NO_2S$ (285,37)

Ber.: C 67,34 H 5,30 N 4,91 S 11,24

Gef.: 67,20 5,28 4,99 11,10

Beispiel 77 β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl]propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 10 aus β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]propionsäuremethylester und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 80-81°C

- 87 -
84.

2812542

$C_{19}H_{20}O_3S$ (328,4)

Ber.: C 69,49 H 6,14 S 9,76
Gef.: 69,60 6,22 10,03

Beispiel 78

/1-(2-Fluorenyl)-n-propylsulfinyl/essigsäure- β -methoxyäthylester

Hergestellt analog Beispiel 10 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-propylmercapto/essigsäure- β -methoxyäthylester und Natriumperjodat in Methanol.

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Das Diastereomergemisch ist ein Öl, RF-Werte: 0,55 und 0,4 (Essigester)

$C_{21}H_{24}O_4S$ (372,4)

Ber.: C 67,72 H 6,50 S 8,61
Gef.: 67,50 6,66 8,59

Beispiel 79

/1-(2-Fluorenyl)-äthyl/-methyl-sulfoxid

Hergestellt analog Beispiel 10 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthyl/-methyl-thioäther und Perhydrol.

Ausbeute: 54,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 116 - 118°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$C_{16}H_{16}OS$ (256,3)

Ber.: C 74,97 H 6,29 S 12,50
Gef.: 74,90 6,30 12,50

Beispiel 80

/1-(2-Fluorenyl)-n-hexylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-hexylmercapto/essigsäureamid und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132 - 134°C

$C_{21}H_{25}NO_2S$ (355,5)

Ber.: C 70,95 H 7,09 N 3,94 S 9,02

Gef.: 70,60 7,34 3,91 9,00

Beispiel 81

/2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylsulfinyl/essigsäure-methylamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus /2-(2-Fluorenyl)-prop-2-ylmercapto/essigsäure-methylamid und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168°C

$C_{19}H_{21}NO_2S$ (327,4)

Ber.: C 69,70 H 6,47 N 4,28 S 9,79

Gef.: 69,80 6,45 4,40 10,02

Beispiel 82

/1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus /1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäureamid und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 176°C

$C_{23}H_{29}NO_2S$ (383,56)

Ber.:	C	72,02	H	7,62	N	3,65	S	8,36
Gef.:		71,35		7,70		3,59		8,52

Beispiel 83

$\bar{1}$ -(2-Phenanthryl)-äthylsulfinyl/essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $\bar{1}$ -(2-Phenanthryl)-äthylmercapto/essigsäuremethylester und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130 - 131°C (Diastereomerengemisch)

$C_{19}H_{18}O_3S$ (326,4)

Ber.:	C	69,92	H	5,56	S	9,82
Gef.:		70,40		5,79		9,56

Beispiel 84

$\bar{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylsulfinyl/essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $\bar{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylmercapto/essigsäuremethylester und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 124 - 125°C (Diastereomerengemisch)

$C_{19}H_{20}O_3S$ (328,4)

Ber.:	C	69,50	H	6,14	S	9,76
Gef.:		69,40		6,09		9,70

Beispiel 85 $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäureamid und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155 - 156°C (Diastereomengemisch).

$C_{18}H_{19}NO_2S$ (313,4)

Ber.: C 68,99 H 6,11 N 4,47 S 10,27

Gef.: 68,70 6,13 4,39 10,16

Beispiel 86 $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylsulfinyl $\overline{7}$ essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 145 - 146°C

$C_{18}H_{18}O_3S_4 \times 0,5 H_2O$ (322,4)

Ber.: S 9,91

Gef.: 10,10

Beispiel 87 $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylsulfonyl $\overline{7}$ essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 13 aus $\overline{1}$ -(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäure und überschüssiger m-Chlor-perbenzoesäure in Chloroform.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 169 - 170°C

$C_{18}H_{18}O_4S$ (330,4)

Ber.: C 65,44 H 5,49 S 9,70

Gef.: 65,30 5,44 9,83

Beispiel 88

/1-(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylsulfinyl/essigsäure-methylamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(9,10-Dihydro-2-phenanthryl)-äthylsulfinyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Methylamin.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 134 - 137°C.

$C_{19}H_{21}NO_2S$ (327,45)

Ber.: C 69,69 H 6,47 N 4,28 S 9,79

Gef.: 69,40 6,33 4,33 9,88

Beispiel 89

/1-(2-Fluorenyl)-n-butylsulfinyl/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus /1-(2-Fluorenyl)-n-butylmercapto/essigsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C

$C_{19}H_{20}O_3S$ (328,4)

Ber.: C 69,49 H 6,14 S 9,76

Gef.: 69,70 6,26 10,05

Beispiel 90

1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-Chlor-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 157°C (Zersetzung)

C₁₇H₁₅ClO₃S (334,84)

Ber.:	C	60,98	H	4,52	Cl	10,59	S	9,58
Gef.:		60,70		4,48		10,72		9,68

Beispiel 91

1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 168°C (aus Essigester)

Beispiel 92

1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-n-Hexyl-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

C₂₃H₂₈O₃S (384,53)

Ber.:	C	71,84	H	7,34	S	8,34
Gef.:		71,80		7,37		8,43

Beispiel 93 β -(2-Fluorenylmethylsulfinyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus β -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167 - 168°C

$C_{17}H_{16}O_3S$ (300,36)

Ber.: C 67,98 H 5,37 S 10,67

Gef.: 68,00 5,50 10,85

Beispiel 94 β - $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl/propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus β - $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/propionsäure und Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,36)

Ber.: C 68,77 H 5,77 S 10,19

Gef.: 68,70 5,70 9,92

Beispiel 95 $\bar{1}$ -(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl/essigsäure

9,64 g (0,025 Mol) Morpholinsalz von $\bar{1}$ -(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure, gelöst in 100 ml Wasser, werden mit 3,2 ml 30%igem Perhydrol versetzt. Nach 15 Stunden säuert man an und isoliert das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Chloroform. Man trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das

erhaltene Rohprodukt wird aus Diisopropyläther umkristallisiert.

Ausbeute: 5,75 g (73,2 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 136 - 137°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,40)

Ber.: C 68,76 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,80 6,12 9,74

Beispiel 96

/1-(2-Phenanthryl)-Äthylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus /1-(2-Phenanthryl)-Äthylmercapto/essigsäureamid mit Perhydrol in Eisessig.

Ausbeute: 61,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 193°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311,3)

Ber.: C 69,43 H 5,50 N 4,50 S 10,29

Gef.: 69,20 5,50 4,57 10,35

Beispiel 97

/1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus /1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C

$C_{18}H_{19}NO_2S$ (313,41)

Ber.: C 68,97 H 6,11 N 4,47 S 10,23

Gef.: 69,10 6,15 4,41 10,40

Beispiel 98 α -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus (2-Fluorenyl)-methanol und α -Mercaptopropionsäure.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 131 - 132°C

$C_{17}H_{16}O_2S$ (284,38)

Ber.: C 71,81 H 5,67 S 11,27

Gef.: 72,00 5,60 10,97

Beispiel 99 α -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus α -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 81,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192 - 193°C

$C_{17}H_{17}NOS$ (283,3)

Ber.: C 72,06 H 6,05 N 4,94 S 11,30

Gef.: 72,20 6,05 4,57 11,50

Beispiel 100 α -(2-Fluorenylmethylsulfinyl)-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus α -(2-Fluorenylmethylmercapto)-propionsäure und Perhydrol.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163 - 164°C

$C_{17}H_{16}O_3S$ (300,36)

Ber.:	C	67,98	H	5,37	S	10,67
Gef.:		68,20		5,41		10,70

Beispiel 101

/1-(2-Fluorenyl)-n-hexylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 5 durch Hydrolyse von /1-(2-Fluorenyl)-n-hexylmercapto/essigsäuremethylester.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 35 - 36°C

$C_{21}H_{24}O_2S$ (340,5)

Ber.:	C	74,08	H	7,11	S	9,42
Gef.:		74,35		7,19		9,45

Beispiel 102

/1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(9-Methyl-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt des Morpholinsalzes: 128 - 129°C

$C_{22}H_{27}NO_3S$ (385,53)

Ber.:	C	68,54	H	7,06	N	3,63	S	8,32
Gef.:		68,50		7,12		3,62		8,50

Beispiel 1031-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Durch eine Lösung von 5,7 g 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid und 1,6 ml einer 40%igen methanolischen Lösung von Benzyltriäthylammoniumhydroxid in 50 ml trockenem Pyridin leitet man 24 Stunden lang bei Raumtemperatur trockenen Sauerstoff. Man gibt noch einmal 1,6 ml der quartären Base zu und setzt das Einleiten von Sauerstoff für weitere 12 Stunden fort. Zur Aufarbeitung neutralisiert man das Pyridin mit Säure, extrahiert das Reaktionsprodukt mit Essigester und chromatographiert es in diesem Lösungsmittel an Kieselgel.

Ausbeute: 1,3 g (22 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 137 - 138°C

$C_{17}H_{15}NO_2S$ (297,38)

Ber.: C 68,67 H 5,09 N 4,71 S 10,78

Gef.: 68,50 5,09 4,63 10,87

Beispiel 1041-(9-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester

Zu einer Lösung von 15,0 g (0,048 Mol) 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäuremethylester in 90%igem Methanol gibt man 1,9 g (0,05 Mol) Natriumborhydrid. Nach 30 Minuten versetzt man mit Wasser, säuert an, extrahiert das Reaktionsprodukt mit Essigester und chromatographiert es an Kieselgel mit Ligroin-Essigester = 2/1.

Ausbeute: 9,2 g (61 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 44 - 45°C

$C_{18}H_{18}O_3S$ (314,4)

Ber.: C 68,76 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,80 5,85 10,08

Beispiel 1051-(9-Hydroxy-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 104 aus 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure und Natriumborhydrid.

Ausbeute: 73,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 113 - 118°C

Beispiel 1061-(1-Fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(1-Fluorenyl)-Äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C

$C_{17}H_{16}O_2S$ (284,39)

Ber.: C 71,80 H 5,67 S 11,27

Gef.: 71,60 5,66 11,15

Beispiel 1071-(3-Phenanthryl)-Äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(3-Phenanthryl)-Äthanol, Thioglykolsäure und Phosphoroxidchlorid.

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,75 (Benzol-Essigester = 1/1)

Beispiel 108

$\bar{1}$ -(3-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus $\bar{1}$ -(3-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 89 - 91°C

$C_{18}H_{17}NOS$ (295,3)

Ber.: C 73,18 H 5,80 N 4,74 S 10,85

Gef.: 72,90 5,82 4,76 10,70

Beispiel 109

$\bar{1}$ -(3-Phenanthryl)-äthylsulfinyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus $\bar{1}$ -(3-Phenanthryl)-äthylmercaptoessigsäure und Perhydrol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 161°C

$C_{18}H_{16}O_3S$ (312,39)

Ber.: S 10,26

Gef.: 10,35

Beispiel 110

$\bar{\alpha}$ -(2-Fluorenyl)-benzylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus $\bar{\alpha}$ -(2-Fluorenyl)-benzylalkohol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 178 - 179°C

$C_{22}H_{18}O_2S \times 1/2 H_2O$ (355,46)

Ber.: C 74,34 H 5,39 S 9,02
Gef.: 74,00 5,05 9,16

Beispiel 111

α -(2-Fluorenyl)-benzylsulfinyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus α -(2-Fluorenyl)-benzylmercapto-essigsäure und Perhydrol.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 150°C (Zersetzung)

$C_{22}H_{18}O_3S$ (362,45)

Ber.: C 72,91 H 5,00 S 8,85

Gef.: 73,10 5,25 8,76

Beispiel 112

α -(2-Fluorenyl)-benzylmercapto-essigsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus α -(2-Fluorenyl)-benzylmercapto-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Methanol.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 88 - 89°C

$C_{23}H_{20}O_2S$ (360,48)

Ber.: C 76,64 H 5,59 S 8,89

Gef.: 76,40 5,62 8,60

Beispiel 113

α -(2-Fluorenyl)-benzylmercapto-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus α -(2-Fluorenyl)-benzylmercapto-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 122 - 123°C

$C_{22}H_{19}NOS$ (345,47)

Ber.: C 76,49 H 5,54 N 4,06 S 9,28

Gef.: 76,20 5,62 4,13 9,40

Beispiel 114

α -(2-Fluorenyl)-benzylsulfinyl/essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus α -(2-Fluorenyl)-benzylsulfinyl/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167°C (Zersetzung)

Beispiel 115

β -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäureallylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus β -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Allylalkohol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,5 (Benzol)

$C_{20}H_{20}O_2S$ (324,4)

Ber.: C 74,05 H 6,21 S 9,88

Gef.: 74,20 6,44 9,65

Beispiel 116

β -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäurephenylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus β -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Phenol.

Ausbeute: 55,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90-91°C

$C_{23}H_{20}O_2S$ (360,4)

Ber.: C 76,44 H 5,59 S 8,89

Gef.: 76,80 5,64 9,05

Beispiel 117

1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäurebenzylester

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure, Carbonyldiimidazol und Benzylalkohol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 61-62°C

$C_{24}H_{22}O_2S$ (374,4)

Ber.: C 76,98 H 5,92 S 8,56

Gef.: 77,20 5,95 8,70

Beispiel 118

1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142°C

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,44)

Ber.: C 73,04 H 6,45 S 10,26

Gef.: 73,00 6,44 10,37

Beispiel 1191-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylsulfinyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptan-essigsäure und Perhydrol.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{20}O_3S$ (328,44)

Ber.: C 69,50 H 6,13 S 9,75

Gef.: 69,35 6,27 9,89

Beispiel 1201-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptan-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptan-essigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Ausbeute: 93,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164°C (aus Äthanol)

$C_{19}H_{21}NOS$ (311,46)

Ber.: C 73,33 H 6,80 N 4,50 S 10,27

Gef.: 73,40 6,86 4,46 10,54

Beispiel 1211-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylsulfinyl-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 1-(7-Äthyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptan-essigsäureamid und Perhydrol.

Ausbeute: 61,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192°C

$C_{19}H_{21}NO_2S$ (327,46)

Ber.: N 4,28 S 9,78
 Gef.: 4,16 9,88

Beispiel 1221-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylmercapto-essigsäure und Perhydrol.

Ausbeute: 75,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 177°C (Zersetzung)

$C_{18}H_{18}O_4S$ (330,41)

Ber.: C 65,55 H 5,49 S 9,70
 Gef.: 65,40 5,68 9,82

Beispiel 1231-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercapto-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthanol und Thioglykolsäure.

Ausbeute: 53,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 180 - 182°C

$C_{17}H_{16}O_3S$ (300,39)

Ber.: C 68,05 H 5,37 S 10,65
 Gef.: 68,10 5,52 10,33

Beispiel 124linksdrehende 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäuremethylester

11,9 g (0,04 Mol) linksdrehender 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto-essigsäuremethylester (hergestellt aus linksdrehender 1-(2-Fluo-

renyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Methanol analog Beispiel 7) wurden analog Beispiel 16 oxidiert und die beiden Diastereomeren mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Chloroform-Essigester = 2/1 erhalten:

a) linksdrehender 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl7essigsäuremethylester

RF-Wert: 0,6; Ausbeute: 1,42 g (11,3 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 146-147°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$[\alpha]_D = -71,9^\circ$ (c = 0,5, Chloroform)

NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform);

CH₃: Dublett bei 1,80 ppm (J = 7 Hz)

CH: Quartett bei 4,13 ppm (J = 7 Hz)

CH₂: Singulett bei 3,3 ppm.

b) linksdrehender 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl7essigsäuremethylester

RF-Wert: 0,4; Ausbeute: 7,5 g (59,8 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 144-145°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$[\alpha]_D = -293,9^\circ$

NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform)

CH₃: Dublett bei 1,82 ppm (J = 7 Hz)

CH: Quartett bei 4,25 ppm (J = 7 Hz)

CH₂: Doppeldublett bei 3,5 ppm (J = 14 Hz).

Beispiel 125

1-(2-Fluorenyl)-äthyl7-8-methoxyäthyl-thioäther

Eine Mischung von 2,7 g (0,01 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthyl7-8-hydroxyäthyl-thioäther und 0,5 g einer 55%igen Natriumhydridsuspension (0,01 Mol) in 50 ml Äther werden 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 2,84 g (0,02 Mol) Methyljodid wird das Erhitzen zwei weitere Stunden fortgesetzt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit Wasser, trennt die Ätherphase ab und reinigt

den nach Waschen und Trocknen und Einengen der organischen Phase erhaltenen Rückstand über eine Kieselgelsäule (Benzol).

Ausbeute: 1,4 g (55,4 % der Theorie),

Öl, RF-Wert: 0,3 (Benzol)

$C_{18}H_{20}OS$ (284,43)

Ber.: C 76,00 H 7,07 S 11,26

Gef.: 76,20 7,18 11,07

Beispiel 126

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Eine Lösung von 4,53 g (0,02 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptan in 50 ml Dimethylsulfoxid wird mit 6,9 g (0,05 Mol) Kaliumcarbonat versetzt und 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2,36 g (0,025 Mol) Chloressigsäure wird die Mischung eine weitere Stunde gerührt, dann mit Wasser versetzt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Cyclohexan-Essigester 7:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 3,5 g (61,5 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 118 - 120°C

Beispiel 127

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Eine Lösung von 7,28 g (0,02 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-1-(p-Toluolsulfonyloxy)-äthan und 2,73 g (0,03 Mol) Mercaptoessigsäureamid in 100 ml Dimethylsulfoxid wird mit 6,9 g (0,05 Mol) Kaliumcarbonat versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,6 g (63,6 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 144°C

Beispiel 128

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Eine Lösung von 2 g (0,03 Mol) Natriumäthylat und 6,8 g (0,03 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptan in 100 ml Äthanol wird mit 2,8 g (0,03 Mol) Chloracetamid versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser saugt man den anfallenden weißen Niederschlag ab und kristallisiert aus Isopropanol um.

Ausbeute: 6,5 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 144°C

Beispiel 129

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäurenitril

Hergestellt analog Beispiel 128 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptan, Natriumäthylat und Chloracetonitril.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 86 - 88°C (aus Cyclohexan)

C₁₇H₁₅NS (265,38)

Ber.: C 76,94 H 5,70 N 5,28 S 12,08

Gef.: 76,65 5,73 5,11 11,90

Beispiel 130

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Eine Mischung von 2,83 g (0,01 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid und 25 ml 20%ige Salzsäure werden 6 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet. Der Rückstand wird über

. 105.

eine Kieselgelsäule (Benzol-Essigester = 2/1) gereinigt und zusätzlich aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (66,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 119 - 120°C

Beispiel 131

α -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]-isobuttersäureäthylester

Hergestellt analog Beispiel 126 aus [1-(2-Fluorenyl)-äthyl]-mercaptan, Kaliumcarbonat und α -Brom-isobuttersäureäthylester in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 58 - 59°C (aus Petroläther)

$C_{21}H_{24}O_2S$ (340,49)

Ber.: C 74,08 H 7,11 S 9,41

Gef.: 74,10 7,15 9,20

Beispiel 132

β -[1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto]-buttersäureäthylester

Eine Mischung von 18,6 ml (17,15 g = 0,15 Mol) Crotonsäureäthylester und 4,53 g (0,02 Mol) [1-(2-Fluorenyl)-äthyl]-mercaptan wird mit 5 ml Piperidin versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser, 2N Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Destillation vom überschüssigen Crotonsäureester befreit.

Ausbeute: 2,8 g (41,1 % der Theorie),

α l, RF-Wert: 0,38 (Benzol als Laufmittel)

$C_{21}H_{24}O_2S$ (340,49)

Ber.: C 74,08 H 7,11 S 9,41

Gef.: 73,90 7,23 9,26

Beispiel 133

2- $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ -Äthanol

Hergestellt analog Beispiel 128 aus $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-Äthyl $\overline{7}$ -mercaptan, 2-Chlor-Äthanol und NatriumÄthylat.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 74°C (aus Ligroin)

Beispiel 134

$\overline{1}$ -(9-Acetoxy-2-fluorenyl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäuremethylester

Eine Lösung von 4,4 g (0,014 Mol) $\overline{1}$ -(9-Hydroxy-2-fluorenyl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ essigsäuremethylester, 1,5 ml (0,016 Mol) Essigsäureanhydrid und 2 ml Pyridin in 100 ml Chloroform wird 50 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wäscht man die Reaktionsmischung mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Ligroin-Essigester = 2/1) gereinigt. Nach dem Abdestillieren des Elutionsmittels erhält man ein Öl.

Ausbeute: 3,3 g (66,2 % der Theorie),

RF-Wert: 0,57 (Ligroin-Essigester = 2/1)

C₂₀H₂₀O₄S (356,45)

Ber.: C 67,39 H 5,66 S 9,00

Gef.: 67,20 5,79 9,16

Beispiel 135

$\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto $\overline{7}$ acetaldehyd-diÄthylacetal

Hergestellt analog Beispiel 128 aus $\overline{1}$ -(2-Fluorenyl)-Äthyl $\overline{7}$ -mercaptan, Chloracetaldehyd-diÄthylacetal und NatriumÄthylat.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,45 (Ligroin-Essigester = 5/1)

Beispiel 136

/1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure-imido-Äthylesterhydrochlorid

In eine Lösung von 4 g (0,015 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäurenitril und 2,3 g (0,05 Mol) Äthanol in 100 ml Diäthyläther leitet man trockenen Chlorwasserstoff ein bis zur Sättigung und läßt die Mischung drei Tage bei Raumtemperatur stehen. Danach destilliert man das Lösungsmittel ab, verrührt den Rückstand mit Äther und saugt ab.

Ausbeute: 3,5 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110°C (Zersetzung)

Beispiel 137

/1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure

3,5 g (0,01 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto/essigsäure-imido-Äthylester-hydrochlorid werden in 100 ml Wasser suspendiert und auf dem Dampfbad eine Stunde lang auf 90°C erhitzt. Dann gibt man eine Mischung von 2,8 g (0,05 Mol) Kaliumhydroxid und 50 ml Isopropanol zu und erhitzt weitere 30 Minuten auf 60°C. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung angesäuert und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 2,5 g (87,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 118 - 120°C

Beispiel 1381-(9-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 104 aus 1-(9-Oxo-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid und Natriumborhydrid.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138 - 140°C (aus Cyclohexan/Essigester)

$C_{17}H_{17}NO_2S$ (299,40)

Ber.: C 68,20 H 5,72 N 4,68 S 10,71

Gef.: 68,40 5,91 4,60 10,94

Beispiel 1391-1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto-propandiol-(2,3)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptan, 1-Chlor-propandiol-(2,3) und Natriumäthylat.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 97 - 98°C (aus Cyclohexan-Essigester)

$C_{18}H_{20}O_2S$ (300,42)

Ber.: C 71,97 H 6,71 S 10,67

Gef.: 72,00 6,72 10,42

Beispiel 1401-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoacetaldehyd

Eine Mischung von 17,1 g (0,05 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoacetaldehyd-diäthylacetal, 100 ml Äthanol und 100 ml konzentrierter Salzsäure wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man die Reaktionsmischung mit 500 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform

- 92 -
109.

2812542

abdestilliert. Den Rückstand reinigt man über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Ligroin-Essigester = 3/1).

Ausbeute: 8,3 g (61,9 % der Theorie)

Öl, RF-Wert: 0,75 (Ligroin-Essigester = 3/1).

Beispiel 141

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäurebenzylester

und

N-Cyclohexyl-N-cyclohexylaminocarbonyl-1-(2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Eine Mischung von 5,7 g (0,02 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, 6,2 g (0,03 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid, 3,24 g (0,03 Mol) Benzylalkohol und 100 ml Benzol wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend noch 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom abgeschiedenen Dicyclohexylharnstoff abgesaugt, das Filtrat mit verdünnter Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Benzol/Essigester = 10/1) in zwei Fraktionen aufgetrennt:

Die erste Fraktion (RF-Wert = 0,7) ergibt nach Einengen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Petroläther 1,0 g 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäurebenzylester.

Ausbeute: 13,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 60 - 61°C.

Die zweite Fraktion (RF-Wert = 0,4) wird nach dem Einengen aus Äther umkristallisiert und ergibt 2,9 g N-Cyclohexyl-N-cyclohexylaminocarbonyl-1-(2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid.

Ausbeute: 29,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139°C

$C_{30}H_{38}N_2O_2S$ (490,72)

Ber.: C 73,43 H 7,81 N 5,71

Gef.: 73,35 7,86 5,41

909840/0126

Beispiel 142

3- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\bar{7}$ -propanol-(1)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthyl $\bar{7}$ mercaptan, 3-Chlor-propanol-(1) und Natriumäthylat.

Ausbeute: 56,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 73°C

C₁₈H₂₀OS (284,42)

Ber.: C 76,01 H 7,09 S 11,27

Gef.: 76,20 7,15 11,42

Beispiel 143

6- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\bar{7}$ -hexanol-(1)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthyl $\bar{7}$ mercaptan, 6-Chlor-hexanol-(1) und Natriumäthylat.

Ausbeute: 65,2 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 57 - 58°C

C₂₁H₂₆OS (326,51)

Ber.: C 77,25 H 8,03 S 9,82

Gef.: 77,50 8,04 9,76

Beispiel 144

1- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\bar{7}$ -propanol-(2)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthyl $\bar{7}$ mercaptan, 1-Brom-propanol-(2) und Natriumäthylat.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 61 - 62°C

C₁₈H₂₀OS (284,42)

Ber.:	C	76,01	H	7,09	S	11,27
Gef.:		75,80		7,06		11,18

Beispiel 145

1-Acetoxy-2- $\bar{1}$ -(2-fluorenyl)-äthylmercapto $\bar{7}$ -äthan

Ein Gemisch von 5,4 g (0,02 Mol) 2- $\bar{1}$ -(2-Fluorenyl)-äthylmercapto $\bar{7}$ -äthanol, 2,0 ml Pyridin, 1,95 ml (0,025 Mol) Acetylchlorid und 150 ml Methyläthylketon wird eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Chloroform. Die Extraktionslösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abdestilliert. Den Rückstand reinigt man über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Ligroin-Essigester = 3/1).

Ausbeute: 3,5 g (56 % der Theorie),

Öl, RF-Wert = 0,5 (Ligroin-Essigester = 3/1)

$C_{19}H_{20}O_2S$ (312,44)

Ber.:	C	73,04	H	6,45	S	10,26
Gef.:		73,40		6,54		10,17

Beispiel 146

$\bar{1}$ -(7-Methyl-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 1-(7-Methyl-2-fluorenyl)-äthanol, Thioglykolsäure und Phosphoroxidchlorid in Toluol.

Ausbeute: 74,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 148°C

$C_{18}H_{18}O_2S$ (298,41)

Ber.:	C	72,45	H	6,08	S	10,75
Gef.:		72,20		6,06		10,87

. 112.

Beispiel 147

1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-Äthanol, Thioglykolsäure und Phosphoroxidchlorid in Toluol.

Ausbeute: 72,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 139°C (aus Isopropanol)

$C_{23}H_{28}O_3S$ (384,54)

Ber.: C 71,84 H 7,34 S 8,34

Gef.: 71,70 7,39 8,27

Beispiel 148

2-1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercapto-cyclohexanol-(1)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus 1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptan, 2-Chlor-cyclohexanol und Natriumäthylat.

Ausbeute: 73,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (unscharf)

$C_{21}H_{24}OS$ (324,49)

Ber.: C 77,73 H 7,46 S 9,88

Gef.: 77,50 7,70 10,00

Aus dem Diastereomerengemisch (RF-Werte: 0,49 bzw. 0,56, Laufmittel: Cyclohexan-Essigester = 4/1) konnte ein Diastereomeres (RF-Wert = 0,56) aufgrund seiner leichteren Löslichkeit in Petrol-Äther in Form farbloser Nadeln rein isoliert werden.

Schmelzpunkt: 68 - 69°C

$C_{21}H_{24}OS$ (324,49)

Ber.: C 77,73 H 7,46 S 9,88

Gef.: 77,60 7,34 10,02

Beispiel 149

1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure-piperidid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Piperidin.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,6 (Essigester)

$C_{22}H_{25}NOS$ (351,52)

Ber.: C 75,17 H 7,17 N 3,99

Gef.: 74,88 6,92 3,75

Beispiel 150

1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Schmelzpunkt: 154 - 156°C,

Ausbeute: 82,3 % der Theorie

$C_{23}H_{29}NO_2S$ (383,56)

Ber.: C 72,02 H 7,62 N 3,65 S 8,36

Gef.: 72,10 7,80 3,61 8,39

Beispiel 151

1-(7-Methyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-Methyl-2-fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Schmelzpunkt: 149 - 150°C (Isopropanol),

Ausbeute: 86,9 % der Theorie,

$C_{18}H_{19}NOS$ (297,42)

Ber.:	C	72,69	H	6,44	N	4,71	S	10,78
Gef.:		72,60		6,62		4,71		10,72

Beispiel 152

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto-2-methyl-propanol-(2)

Hergestellt analog Beispiel 128 aus 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptan, 1-Chlor-2-methyl-propanol-(2) und Natriumäthylat.

Schmelzpunkt: 66 - 67°C (Petroläther),

Ausbeute: 46,7 % der Theorie,

C₁₉H₂₂OS (298,45)

Ber.:	C	76,47	H	7,43	S	10,74
Gef.:		76,80		7,30		11,00

Beispiel 153

1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 1-(7-n-Hexyloxy-2-fluorenyl)-äthylmercapto-essigsäureamid und Perhydrol.

Schmelzpunkt: 181°C (Zersetzung; aus Isopropanol/Dioxan),

Ausbeute: 80,2 % der Theorie,

C₂₃H₂₉NO₃S (399,56)

Ber.:	C	69,14	H	7,32	N	3,51
Gef.:		69,20		7,58		3,40

Beispiel 154

1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure, Carbonyldiimidazol und Ammoniak.

Schmelzpunkt: 191°C,

Ausbeute: 67,3 % der Theorie,

$C_{17}H_{17}NO_2S$ (299,41)

Ber.: C 68,19 H 5,72 N 4,67 S 10,71

Gef.: 67,80 5,74 4,58 10,88

Beispiel 155

1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylsulfinyl-essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäure und Perhydrol.

Schmelzpunkt: 165°C (Zersetzung; aus Dimethylformamid/Wasser)

Ausbeute: 76,1 % der Theorie,

$C_{17}H_{16}O_4S$ (316,39)

Ber.: C 64,53 H 5,09 S 10,13

Gef.: 64,20 5,28 10,00

Beispiel 156

1-(7-Acetoxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 134 aus 1-(7-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid und Acetanhydrid/Pyridin in Aceton.

Schmelzpunkt: 166°C (Äthanol/Dioxan),

Ausbeute: 68,2 % der Theorie,

$C_{19}H_{19}NO_3S$ (341,44)

- 89 -
116.

2012542

Ber.:	C	66,83	H	5,61	N	4,10	S	9,39
Gef.:		66,80		5,69		4,03		9,53

Beispiel 157

1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinylacetaldehyd-diäthylacetal

Eine Lösung von 8,2 g (0,024 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthylmercaptoacetaldehyd-diäthylacetal in 100 ml Äthanol werden mit 2,1 ml (0,024 Mol) 30%igem Wasserstoffperoxid und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach 15-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und die Chloroform-Phase gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform-Methanol = 2/1).

Schmelzpunkt: 86 - 88°C (Petroläther/Äther),

Ausbeute: 55,8 % der Theorie,

$C_{21}H_{26}O_3S$ (358,51)

Ber.:	C	70,35	H	7,31	S	8,94
Gef.:		70,30		7,14		9,10

Beispiel 158

2-1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto-äthanol

10,5 g (0,05 Mol) 1-(2-Fluorenyl)-äthanol werden portionsweise in 20 ml Thionylchlorid unter Rühren eingetragen. Nach Abklingen der Reaktion wird zur Trockene eingeengt, das als Rückstand verbleibende 1-(2-Fluorenyl)-äthylchlorid in Dimethylformamid aufgenommen und zu einer Mischung von 7,8 g (0,1 Mol) 2-Mercaptoäthanol, 13,8 g (0,1 Mol) Kaliumcarbonat und 100 ml Dimethylformamid unter Rühren zugetropft. Nach 30 Minuten versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Ligroin um.

909840/0124

. 117.

Schmelzpunkt: 73°C,

Ausbeute: 10,1 g (74,7 % der Theorie).

Beispiel 159

Diastereomere des 1-(2-Fluorenyl)-äthylsulfinyl7essigsäuremethylesters

1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto7essigsäuremethylester wird analog Beispiel 16 mit Perhydrol in Eisessig oxidiert. Das entstehende Diastereomerengemisch wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel; Laufmittel: Chloroform-Essigester = 2/1):

1) Fraktion vom RF-Wert 0,6

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (aus Isopropanol)

$C_{18}H_{13}O_3S$ (314,41)

Ber.: C 68,73 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,80 5,79 10,27

NMR-Spektrum (in Deuterochloroform):

CH_3 : Dublett bei 1,75 ppm ($J = 7$ Hz)

CH: Quartett bei 4,15 ppm ($J = 7$ Hz)

CH_2 : Singulett bei 3,27 ppm

2) Fraktion vom RF-Wert 0,4

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135 - 136°C (aus Isopropanol)

$C_{18}H_{13}O_3S$ (314,41)

Ber.: C 68,73 H 5,77 S 10,20

Gef.: 68,50 5,78 10,40

- 101 -
. 118.

2812542

NMR-Spektrum (in Deuteriochloroform):

CH₃: Dublett bei 1,85 ppm (J = 7 Hz)

CH: Quartett bei 4,25 ppm (J = 7 Hz)

CH₂: Doppeldublett bei 3,47 ppm (J = 14 Hz)

Beispiel 160

/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/acetaldehyd-dimethylacetal

Hergestellt analog Beispiel 128 aus /1-(2-Fluorenyl)-äthyl/mercaptan, Chloracetaldehyd-dimethylacetal und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 60,5 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,6 (Ligroin-Essigester = 3/1)

C₁₉H₂₂O₂S (314,46)

Ber.: C 72,57 H 7,05 S 10,20

Gef.: 72,50 7,18 10,05

Beispiel 161

/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/acetaldoxim

Eine Lösung von 3,14 g (0,01 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/-acetaldehyd-dimethylacetal, 0,7 g (0,01 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,8 g (0,01 Mol) Pyridin in 50 ml Äthanol wird 18 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Ligroin-Essigester = 2/1) gereinigt. Man erhält so ein Gemisch aus syn- und anti-Oxim in Form eines Öls.

RF-Wert: 0,49 und 0,52 (Ligroin-Essigester = 2/1)

Ausbeute: 2,5 g (87,4 % der Theorie)

809840/0128

Beispiel 162

/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/acetaldehyd

Eine Mischung aus 3,8 g (0,0134 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/acetaldoxim, 7 ml 40%ige wässrige Formaldehyd-Lösung und 100 ml Methanol wird 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand reinigt man über eine Kieselgelsäule (Ligroin-Essigester = 3/1).

Ausbeute: 1,8 g (50 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 95 - 98°C (Ligroin)

C₁₇H₁₆OS (268,39)

Ber.: C 76,08 H 6,01 S 11,95

Gef.: 76,30 6,19 12,27

Beispiel 163

/1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure

Eine Lösung von 2,3 g (0,0085 Mol) /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/acetaldehyd in 50 ml Äthanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur zunächst mit einer Lösung von 3,06 g (0,018 Mol) Silbernitrat in 10 ml Wasser und dann mit einer Lösung von 1 g (0,025 Mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Nach dreistündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Chloroform-Essigester-Methanol = 10/10/1).

Ausbeute: 1,3 g (53 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 118 - 120°C.

- 10/3 -
. 120.

2012542

Beispiel 164

/1-(9-n-Butoxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Eine Lösung von 3,2 g (0,0088 Mol) /1-(9-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid (hergestellt durch Umsetzung von /1-(9-Hydroxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid mit Thionylbromid in Chloroform) in 50 ml n-Butanol wird mit 1,7 g (0,01 Mol) Silbernitrat versetzt und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom ausgefallenen Silberbromid abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt (Benzol-Essigester = 1/2).

Ausbeute: 0,8 g (25,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115 - 117°C (Äther/Petroläther)

$C_{21}H_{25}NO_2S$ (355,51)

Ber.: C 70,94 H 7,08 N 3,94 S 9,02

Gef.: 70,90 7,16 4,05 9,18

Beispiel 165

/1-(9-Methoxy-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 164 aus /1-(9-Brom-2-fluorenyl)-äthylmercaptoessigsäureamid, Methanol und Silbernitrat.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,5 (Benzol-Essigester = 1/2).

909840/0126

Beispiel A

Suppositorien mit 30 mg 1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	30,0 mg
Adeps solidus (z.B. Witepsol W 45)	<u>1 670,0 mg</u>
	1 700,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel B

Kapseln mit 5 mg 1-(2-Fluorenyl)-Äthylmercaptoessigsäure

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	52,0 mg
Milchzucker pulv.	82,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	140,0 mg

Herstellung:

Die Bestandteile werden homogen gemischt und auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 4 abgefüllt, wobei das Kapselfüllgewicht laufend überprüft wird. Falls notwendig, werden die Kapseln anschließend noch poliert.

Kapselfüllung: 140 mg

Hartgelatine-Steckkapsel: Größe 4

Beispiel C

Tabletten mit 25 mg /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	25,00 mg
Milchzucker	70,00 mg
Maisstärke	26,00 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,00 mg
Magnesiumstearat	<u>1,00 mg</u>
	125,00 mg

Herstellung:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit dem in Wasser gelösten Polyvinylpyrrolidon gleichmäßig befeuchtet. Die granulierten Masse wird getrocknet, gesiebt und mit dem Schmiermittel vermischt. Die fertige Mischung wird zu Tabletten verpreßt.

Stempel: 7 mm rund, biplan mit Facette, einseitige Teilkerbe

Gewicht: 125 mg

Beispiel D

Dragées mit 25 mg /1-(2-Fluorenyl)-äthylmercapto/essigsäure

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	25,0 mg
Milchzucker	70,0 mg
Maisstärke	26,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	125,0 mg

Kernherstellung:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit dem in Wasser gelösten Polyvinylpyrrolidon gleichmäßig befeuchtet. Die granulierten Masse wird getrocknet, gesiebt und mit dem Schmiermittel vermischt. Die fertige Mischung wird zu Tabletten verpreßt.

Stempel: 7 mm, rund, bikonvex

Dragierung:

Die oben beschriebenen Kerne werden in einem Dragierkessel mit einer Zuckerpaste bis 150 mg und anschließend mit Zuckersirup bis 155 mg dragiert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.